VOL. 111 OCTOMBRIE - DECEMBRIE 2007 ISSN: 0048-7848 Nr. 4

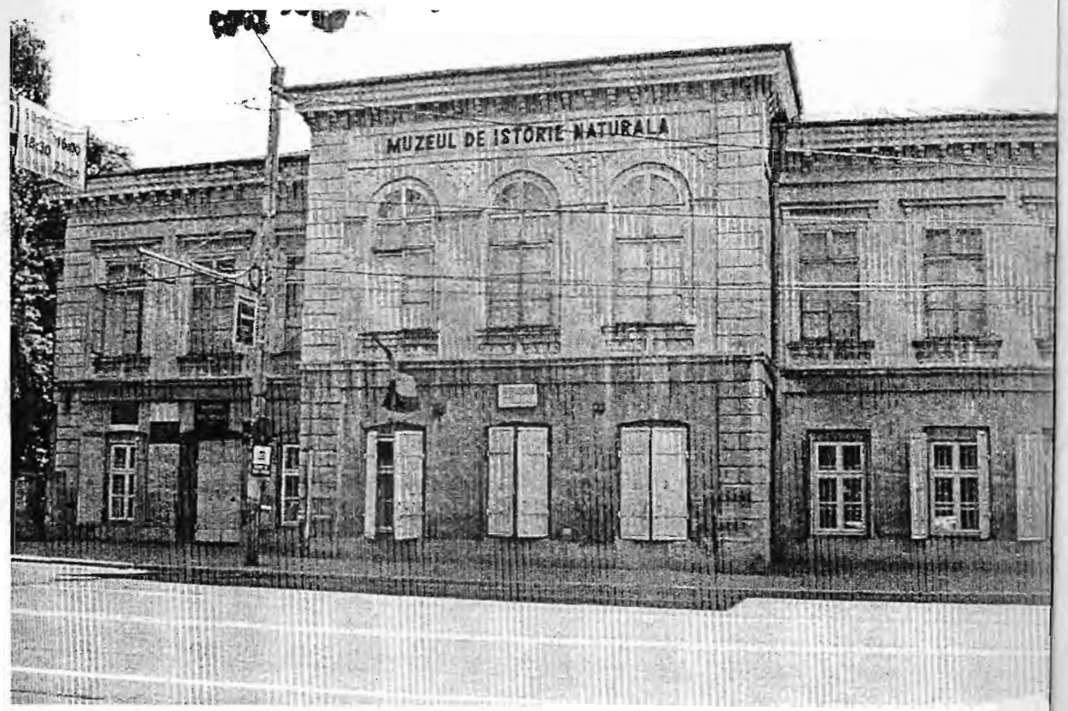
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

Revista este inclusă în INDEX MEDICUS și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, MIRCEA ZAMFIR

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ŞTEFAN LĂCĂTUŞU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

Secţii	Cercuri
Ovidiu Brumaru	Vasile Astărăstoae
Elena Butnaru	Eduard Bild
Gheorghe Costăchescu	Rodica Marieta Chiriac
Corneliu Diaconu	Vasile Chiriţă
Norina Consuela Forna	Dorin Chiseliţă
Anca Irina Galaction	Vasile Costinescu
Viorica Gavăt	Constantin Eremia Cotrutz
Ioana Grigoraş	Eusebiu Vlad Gorduza
Traian Mihăescu	Jan Hurjui
Maria Sultana Mihailovici	Nicolae Ianovici
Doina Mihalache	Dan Mârţu
Gheorghe Vasile Moscaliuc	Ostin Costel Mungiu
Mihai Nechifor	Dragoş Negru
George Ioan Pandele	Zenaida Petrescu
Liviu Pendefunda	Georgeta Siniţchi
Gheorghe Petrescu	Felicia Ştefanache
Carol Stanciu	Eusebie Zbranca
Mircea Zamfir	

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Norina Consuela FORNA, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Ioana Dana ALEXA,
Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Camelia COJOCARIU
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR, Eusebiu Vlad GORDUZA
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN, Irina GRĂDINARU
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

G. Ungureanu: Patologia iatrogenă - o problemă escamotată în asistenţa medicală şi neglijată în educaţia medicilor 801

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

G. Ungureanu, Ioana Dana Alexa, Ortansa Stoica: Iatrogenia şi vârstnicii 803

Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi Prelipcean, P. Gogălniceanu, V.L. Drug, C. Stanciu: Esofagita eosinofilică - de la o afecţiune sporadică la copil la o boală digestivă de prim rang a adultului 811

Şt.S. Aramă, Ioana Alina Anca, Daniela -Ioana Munteanu, Victoria Aramă, Adriana Hristea, Ruxandra Moroti, Daniela Adriana Ion: Diagnosticul diferenţial al exantemului febril 818

D. Negru, Corina Ursulescu, V. Fotea: Puncţia percutană diagnostică ghidată radio-imagistic 833

ARTICOLE ORIGINALE

Elena Toader: Manifestări clinice extraintestinale la pacienţii cu rectocolită ulcero-hemoragică 845

Nicoleta Brînză, Tr. Mihăescu: Dificultăţi în tratamentul tuberculozei pulmonare la copil .. 852

Dana Clement, L. Miron, M. Marinca: Factorii prognostici şi evoluţia pacienţilor vârstnici cu cancere bronho-pulmonare non-microcelulare avansate 856

Carmen Vulpoi, Voichiţa Mogoş, Delia Gabriela Ciobanu, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Letiţia Leuştean, E. Zbranca: Ecografia tiroidiană. Variaţii interobservator şi intraobservator 864

Cynthia Petrovanu, Adorata Elena Coman, G.C. Murariu, Rodica Petrovanu: Obezitatea androidă şi riscul apariţiei cancerului mamar 872

Simona Drăgan, Teodora Nicola, R. Ilina, S. Ursoniu, A. Kimar, S. Nimade, T. Nicola: Role of Multi-component Functional Foods in the Complex Treatment of Patients with Advanced Breast Cancer 877

Lavinia Pavel, Alina Manole: Utilitatea investigării de către medicul de familie a unor parametri biologici în alcoolismul cronic 885

Gabriela Zaharie, Daniela Adriana Ion, Nadia Schmidt, Monica Popa, T. Zaharie: Semnificaţia neuroimagisticii în evaluarea nou-născutului cu asfixie neonatală 889

CAZURI CLINICE

M. Manuc, C. Lamatic, C. Pop, C. Dobrea, G. Becheanu, M. Grasu, D. Iosif, M. Diculescu: Multicystic Mesothelioma - A Rare Case of Ascites. Case Report 895

F. Mitu, Corina Macahon, Magda Mitu, G. Dobrescu, I. Florea, I. Nedelciuc, G. Tinică: Boala Still a adultului cu manifestări aterosclerotice sistemice severe 901

Cătălina Lionte, L. Şorodoc, O. Petriş, Victoriţa Şorodoc: Modificări electrocardiografice în intoxicaţia acută cu pesticide organofosforice 906

Ioana Alina Anca, Beata Acs, Alina Stănescu Popp, Tatiana Ciomârtan, D. Predescu, N. Iagăru, Mirela Ritivoiu, F. Brezan: Insuficienţa cardiacă la nou-născut. Capcane de diagnostic 912

Patricia Cristodor, M. Esmaeili, Romaniţa Glăja, D. Teodorescu Brînzeu, S. Ursoniu: Tratamentul prin dermabraziune a două cazuri de scleroză tuberoasă Bourneville 918

TEHNICI ŞI METODE

Alice Bălăceanu, Angela Sopa, Camelia Diaconu, Ecaterina Ionescu: Evaluarea ecocardiografică a disfuncţie diastolice de ventricul stâng la pacienţii cu diabet zaharat 922

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

V. Scripcariu, Elena Dajbog, I. Radu, Petronela Mavropol, Adriana Pricop, Cr. Dragomir: Elemente de management ale colostomelor. Echipa de suport şi consiliere a pacienţilor stomizaţi 925

ARTICOLE ORIGINALE

Şt.O. Georgescu, C.N. Neacşu, D. Vintilă, Paula Popa, Liliana Forţu, A. Nistor, D. Ferariu, E. Târcoveanu: Rezultate la distanţă după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal stadiile I-III. Probleme de diagnostic 932

R. Dănilă, Ramona Popovici, Al. Grigorovici, Lidia Ionescu, D. Timofte, L. Lefter, L.V. Boiculesei, Maria Christina Ungureanu, Cr. Dragomir: Impactul factorilor prognostici legaţi de pacient şi tumoră asupra supravieţuirii în cancerul tiroidian diferenţiat nonmedular. Un studiu pe 125 de cazuri 940

C. Constantin, D. Costin: Importanţa curbei presionale nictemerale în evaluarea pacientului glaucomatos 946

Raluca Neagu, Sonia P. Vonica: Consideraţii asupra metastazelor ganglionare cervicale din tumorile maligne de orofaringe 953

D. Cionca, O. Alexa, V. Leka: Evaluarea precoce a viabilităţii capului femural în fractura de col femural prin RMN cu substanţă de contrast 959

N. Suciu, Oana Toader, G. Bănceanu, Mioara Ionescu, S. Eşanu, Oana Măgurean, Dana Ilina, Lucia Iurco: Histerectomia de hemostază în obstetrica modernă 965

CAZURI CLINICE

Iulia Munteanu, C. Burcoveanu, Irina Ştefănescu, S. Pădureanu, Camelia Chifu, M. Bărbuşelu, Cr. Dragomir: Hernia internă - o cauză rară de ocluzie intestinală 972

V.I. Tica, Aneta Tomescu, Elvira Russu, M. Beghin, Irina Tica, L. Şerbănescu, S. Bafani: Chist ovarian asociat cu sarcina. Conduită conservativă şi chistectomie intempestivă ulterioară. Caz clinic 976

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

Diana Ciubotariu, M. Nechifor: Implicaţii ale zincului la nivelul creierului 981

ARTICOLE ORIGINALE

Irina Luciana Dumitriu, B.C. Petrescu, Beatrice Mihaela Gurzu, B. Gurzu, M. Costuleanu, Simona Mihaela Slătineanu: Interacţiunea angiotensină II - teofilină pe inele de bronhie de şobolan 986

E.V. Gorduza, M. Onofriescu, Violeta Martiniuc, Mihaela Grigore, Elena Mihălceanu, Gh. Iliev: Importanţa tehnicii FISH în diagnosticul prenatal al aneoploidiilor 990

Izabella Sargan, A. Motoc, Monica Adriana Vaida, S. Bolintineanu: Benign Gastric Tumors. Anatomopathological Aspects of the Gastric Wall 996

TEHNICI ŞI METODE

Cristina Rusu, Adriana Sireteanu, Maria Puiu, Cristina Skrypnyk, E. Tomescu, Katalin Csep, Victoria Creţ, Ligia Bărbării: Tehnica MLPA. Principii şi utilitate practică 1001

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

I. Bîrliba, Camelia Bogdănici: Managementul unui spital. Modele de evaluare 1005

ARTICOLE ORIGINALE

Maria Emilia Oancă, Doina Azoicăi, Alina Manole, A. Ivan: Contribuţii la cunoaşterea particularităţilor clinico-epidemiologice ale hipertensiunii arteriale esenţiale într-o arie geografică din Moldova 1012

Antoneta Maria Ilie, Alina Manole, M. Manole, Mihaela Trifan, A. Ivan: Evaluări asupra rezultatelor obţinute în cercetările epidemiologice retrospective privind morbiditatea prin hepatită virală A într-o arie geografică din nord-estul Moldovei, România, în perioada 1970-2006 1017

Floarea Mocean, Doina Miere, Lorena Filip, L.L. Indrei: Maternal Death and Orphanhood in Cluj County 1022

F.D. Petrariu, Viorica Gavăt, Magda Elena Amarandei: Evaluarea impactului mediului psiho-social asupra dezvoltării fizice şi neuropsihice a copiilor antepreşcolari 1028

Cristina Tuchiluş, Ioana Goldu, Antonia Poiată: Ertapenem: activitatea *in vitro* asupra stafilococilor 1035

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

Norina Consuela Forna, Magda Antohe: Perio Type - premisele unei terapii de succes .. 1040

Cornelia Brezulianu: Determinantul funcţional al dinamicii mandibulare. Studiu EMG ... 1046

Loredana Golovcencu, Daniela Anistoroaei: Consideraţii privind prognosticul de erupţie al molarului de minte mandibular 1052

Danisia Haba, Anca Indrei, C. Mihai, V. Costan, Violeta Trandafir, Ana Elena Petcu, Gabriela Dumitrescu, A. Iordăchescu: Aportul examenului CT şi al reconstrucţiilor 2D şi 3D în diagnosticul tumorilor masivului facial 1056

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Daniela Benedec, Alina Elena Pârvu, Ilioara Oniga, Anca Toiu, Brînduşa Tiperciuc: Effects of *Ocimum basilicum* L. Extract on Experimental Acute Inflammation .. 1065

Monica Hăncianu, M. Pavelescu, Anca Miron, Ana Clara Aprotosoaie, Em. Grigorescu, Cătălina Lupuşoru, Ursula Stănescu: Polysaccharidic Fraction Isolated from *Ginkgo bilobae folium*: Immunopharmacological Properties 1070

Daniela Muntean, Silvia Imre, C.E. Vari: Caracterizarea fizico-chimică a compuşilor Zn-flavonolici 1074

BIOINGINERIE MEDICALĂ

ARTICOLE ORIGINALE

S.S. Maier, Irina Pelin, V. Bulacovschi: Studiu asupra unui compozit biomimetic hidroxiapatită - atelocolagen 1079

Fl. Munteanu, P. Botez: Optimizarea indicaţiilor de alegere a tipului de proteză de şold prin utilizarea analizei cu element finit 1084

Maria Cămăruţ, Anca-Irina Galaction, D. Caşcaval: Separarea selectivă a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic. Studiul extracţiei reactive din amestec 1089

ISTORIA MEDICINEI

E.G. Brodel, Cristina Ionescu: Relaţiile Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi cu lumea ştiinţifică europeană în primele decenii de activitate 1094

INDEX

Autori 1101

Cuvinte cheie 1105

Noutăţi: 817, 832, 844, 851, 863, 871, 876, 884, 900, 905, 911, 917, 921, 931, 939, 945, 958, 964, 1011, 1039, 1045, 1051, 1069

CONTENTS

EDITORIAL

G. Ungureanu: Iatrogeny - Obscured Issue in Medical Care and Neglected Problem in Medical Education 801

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Ungureanu, Ioana Dana Alexa, Ortansa Stoica: Iatrogeny and the Elderly 803

Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi Prelipcean, P. Gogălniceanu, V.L. Drug, C. Stanciu: Eosinophylic Esophagitis - From a Rare Pediatric Disease to the Forefront of Adult Gastroenterology 811

Şt.S. Aramă, Ioana Alina Anca, Daniela -Ioana Munteanu, Victoria Aramă, Adriana Hristea, Ruxandra Moroti, Daniela Adriana Ion: Differential Diagnosis of Febrile Exanthema 818

D. Negru, Corina Ursulescu, V. Fotea: Image-Guided Percutaneous Diagnostic Puncture ... 833

ORIGINAL PAPERS

Elena Toader: Clinical Extraintestinal Manifestations in Patients with Ulcerative Colitis 845

Nicoleta Brînză, Tr. Mihăescu: Difficulties in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Children 852

Dana Clement, L. Miron, M. Marinca: Age-Related Prognostic Factors and Treatment Results for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 856

Carmen Vulpoi, Voichiţa Mogoş, Delia Gabriela Ciobanu, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Letiţia Leuştean, E. Zbranca: Thyroid Ultrasonography. Interobserver and Intraobserver Variations 864

Cynthia Petrovanu, Adorata Elena Coman, G.C. Murariu, Rodica Petrovanu: Android Obesity and Breast Cancer Risk 872

Simona Drăgan, Teodora Nicola, R. Ilina, S. Ursoniu, A. Kimar, S. Nimade, T. Nicola: Role of Multi-component Functional Foods in the Complex Treatment of Patients with Advanced Breast Cancer 877

Lavinia Pavel, Alina Manole: Utility of Investigations by Family Physician of Some Biological Parameters in Chronic Alcoholism 885

Gabriela Zaharie, Daniela Adriana Ion, Nadia Schmidt, Monica Popa, T. Zaharie: The Significance of Neuroimaging in the Evaluation of the New-Born with Neonatal Asphyxia 889

CASE REPORTS

M. Manuc, C. Lamatic, C. Pop, C. Dobrea, G. Becheanu, M. Grasu, D. Iosif, M. Diculescu: Multicystic Mesothelioma - A Rare Case of Ascites. Case Report 895

F. Mitu, Corina Macahon, Magda Mitu, G. Dobrescu, I. Florea, I. Nedelciuc, G. Tinică: Adult Onset Still's Disease with Normal Level of Serum Ferritin 901

Cătălina Lionte, L. Şorodoc, O. Petriş, Victoriţa Şorodoc: Electrocardiogram Changes in Acute Organo-Phosphate Poisoning 906

Ioana Alina Anca, Beata Acs, Alina Stănescu Popp, Tatiana Ciomârtan, D. Predescu, N. Iagăru, Mirela Ritivoiu, F. Brezan: Cardiac Failure in the New Born. Diagnostic Pitfalls 912

Patricia Cristodor, M. Esmaeili, Romaniţa Glăja, D. Teodorescu Brînzeu, S. Ursoniu: Dermabrasion in Two Cases of Tuberous Sclerosis 918

TECHNIQUES AND METHODS

Alice Bălăceanu, Angela Sopa, Camelia Diaconu, Ecaterina Ionescu: Left Ventricle Diastolic Dysfunction. Echocardiographic Evaluation in Diabetus Mellitus Patients 922

SURGERY

UPDATES

V. Scripcariu, Elena Dajbog, I. Radu, Petronela Mavropol, Adriana Pricop, Cr. Dragomir: The Ostomy Support Team. A Reality for Ostomates 925

ORIGINAL PAPERS

Şt.O. Georgescu, C.N. Neacşu, D. Vintilă, Paula Popa, Liliana Forţu, A. Nistor, D. Ferariu, E. Târcoveanu: Long-Term Results After Surgery for Colorectal Carcinoma in Stage I-III. Prognostic Problems 932

R. Dănilă, Ramona Popovici, Al. Grigorovici, Lidia Ionescu, D. Timofte, L. Lefter, L.V. Boiculesei, Maria Christina Ungureanu, Cr. Dragomir: The Impact of Patient and Tumor Related Prognostic Factors on Survival in Nonmedullary Differentiated Thyroid Cancer. A Study on 125 Cases 940

C. Constantin, D. Costin: The Importance of Diurnal Pressional Curve in Glaucoma Patient Evaluation 946

Raluca Neagu, Sonia P. Vonica: Cervical Metastatic Adenopathy from the Oropharynx Cancer 953

D. Cionca, O. Alexa, V. Leka: Early Contrast-Enhanced MR Imaging Assessment of Femoral Head Viability After Femoral Neck Fracture 959

N. Suciu, Oana Toader, G. Bănceanu, Mioara Ionescu, S. Eşanu, Oana Măgurean, Dana Ilina, Lucia Iurco: Haemostatic Hysterectomy in Modern Obstetrics 965

CASE REPORTS

Iulia Munteanu, C. Burcoveanu, Irina Ştefănescu, S. Pădureanu, Camelia Chifu, M. Bărbuşelu, Cr. Dragomir: Interna Hernia - An Intraopetative Surprise Diagnosis .. 972

V.I. Tica, Aneta Tomescu, Elvira Russu, M. Beghin, Irina Tica, L. Şerbănescu, S. Bafani: Ovarian Cyst and Pregnancy. Conservative Management and Consecutive Emergency Cystectomy. Case Report 976

BASIC SCIENCES

UPDATES

Diana Ciubotariu, M. Nechifor: Zinc Involvments in the Brain 981

ORIGINAL PAPERS

Irina Luciana Dumitriu, B.C. Petrescu, Beatrice Mihaela Gurzu, B. Gurzu, M. Costuleanu, Simona Mihaela Slătineanu: Interactions Between Angiotensin II and Theophylline on Isolated Rat Bronchi 986

E.V. Gorduza, M. Onofriescu, Violeta Martiniuc, Mihaela Grigore, Elena Mihălceanu, Gh. Iliev: FISH Technique in Aneuplodies Prenatal Diagnosis 990

Izabella Sargan, A. Motoc, Monica Adriana Vaida, S. Bolintineanu: Benign Gastric Tumors. Anatomopathological Aspects of the Gastric Wall 996

TECHNIQUES AND METHODS

Cristina Rusu, Adriana Sireteanu, Maria Puiu, Cristina Skrypnyk, E. Tomescu, Katalin Csep, Victoria Creţ, Ligia Bărbării: MLPA Technique. Principles and Use in Practice 1001

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

UPDATES

I. Bîrliba, Camelia Bogdănici: Hospital Management -Performance Measuring Models .. 1005

ORIGINAL PAPERS

Maria Emilia Oancă, Doina Azoicăi, Alina Manole, A. Ivan: Contributions at Clinical Epidemiological Peculiarities of Essential Arterial Hypertension Knowledge in a Geographical Area from Moldavia, Romania 1012

Antoneta Maria Ilie, Alina Manole, M. Manole, Mihaela Trifan, A. Ivan: Assessments of Retroprospective Epidemiological Research Results Regarding Viral Hepatitis A Morbidity in a Geographical Area from North-East Moldavia, Romania, Between 1970-2006 1017

Floarea Mocean, Doina Miere, Lorena Filip, L.L. Indrei: Maternal Death and Orphanhood in Cluj County 1022

F.D. Petrariu, Viorica Gavăt, Magda Elena Amarandei: Assessment of the Impact of Psycho-Social Environment on Toddlers' Physical and Neuropsychic Development .. 1028

Cristina Tuchiluş, Ioana Goldu, Antonia Poiată: *In vitro* Activity of Ertapenem Against Staphylococci 1035

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

Norina Consuela Forna, Magda Antohe: Perio Type - The Premises of a Succesful Therapy 1040

Cornelia Brezulianu: Functional Aspects of Lower Jaw Dynamics. EMG Study 1046

Loredana Golovcencu, Daniela Anistoroaei: Considerationa Regarding a Prediction Method for Third Mandibular Molar Eruption 1052

Danisia Haba, Anca Indrei, C. Mihai, V. Costan, Violeta Trandafir, Ana Elena Petcu, Gabriela Dumitrescu, A. Iordăchescu: CT Exam and 2D and 3D Reconstructions in Facial Tumor Diagnosis 1056

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Daniela Benedec, Alina Elena Pârvu, Ilioara Oniga, Anca Toiu, Brînduşa Tiperciuc: Effects of *Ocimum basilicum* L. Extract on Experimental Acute Inflammation .. 1065

Monica Hăncianu, M. Pavelescu, Anca Miron, Ana Clara Aprotosoaie, Em. Grigorescu, Cătălina Lupuşoru, Ursula Stănescu: Polysaccharidic Fraction Isolated from *Ginkgo bilobae folium*: Immunopharmacological Properties 1070

Daniela Muntean, Silvia Imre, C.E. Vari: Physico-chemical Characterization of Zn-Flavonols Complexes 1074

MEDICAL BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

S.S. Maier, Irina Pelin, V. Bulacovschi: Study on an Injectable Biomimetic Hidroxyapatite-Atelocollagen Composite 1079

Fl. Munteanu, P. Botez: Optimisation of Hip Endoprosthesis Election By Using Finite Element Analysis 1084

Maria Cămăruţ, Anca-Irina Galaction, D. Caşcaval: Selective Separation of Cinnamic and p-Metoxycinnamic Acids. The Study on Reactive Extraction from Mixture .. 1089

HYSTORY OF MEDICINE

E.G. Brodel, Cristina Ionescu: Scientific Collaboration of the Society of Medicine and Natural Science in Jassy with Prominent European Scientists During the First Decades of Its Existance 1094

INDEX

Authors 1101

Key words 1105

News: 817, 832, 844, 851, 863, 871, 876, 884, 900, 905, 911, 917, 921, 931, 939, 945, 958, 964, 1011, 1039, 1045, 1051, 1069

EDITORIAL

PATOLOGIA IATROGENĂ - O PROBLEMĂ ESCAMOTATĂ ÎN ASISTENŢA MEDICALĂ ŞI NEGLIJATĂ ÎN EDUCAŢIA MEDICILOR

Una din provocările majore cu care se confruntă astăzi profesia medicală este reprezentată de patologia iatrogenă. Deşi se acceptă a fi o problemă majoră de sănătate publică, dimensiunea epidemiologică a fenomenului este neclară, dar cert importantă, fiind estimată a fi a treia cauză de morbi-mortalitate în SUA. Confundată adesea cu efectele adverse ale medicamentelor *(care alcătuiesc de fapt doar un capitol, ce-i drept major, al patologiei iatrogene)*, accepţia actuală a termenului se referă la orice act medical vizând diagnosticul, profilaxia sau terapia, act care, chiar în absenţa erorii sau a neglijenţei, poate agrava starea pacientului sau chiar poate ucide.

Dar, în afară de patologia medicamentoasă, surse importante de iatrogenie sunt reprezentate de actul operator *(inclusiv complicaţii ale anesteziei şi îngrijirilor pre-, intra- şi postoperatorii)*, investigaţiile invazive, procedurile de substituţie ale funcţiilor organelor şi sistemelor, procedurile diagnostice şi terapeutice cu un raport beneficiu/risc insuficient de înalt şi chiar de discuţiile cu medicul şi personalul. În plus, spitalizările expun la infecţii nosocomiale cu germeni multi-rezistenţi în condiţiile frecvent întâlnite de imunodepresie.

Nu trebuie să uităm tendinţa actuală de a înlocui anamneza, examinarea atentă clinică a pacientului şi raţionamentul medical cu o paletă excesivă de investigaţii sofisticate dar nu lipsite de risc ca şi tentaţia aplicării de proceduri terapeutice insuficient justificate, dar rentabile (intervenţii nenecesare precum implantări de electrostimulatoare sau endoproteze vasculare, cezariene, mastectomii, histerectomii etc.).

În afara aspectelor deja citate de **iatrogenie prin acţiune**, există şi o **iatrogenie prin omisiune** indusă de absenţa recurgerii la un mijloc terapeutic adecvat sau de stoparea inadecvată a unei proceduri sau medicaţii eficiente şi bine tolerate.

Pentru a înţelege mai bine dimensiunile epidemiologice şi economice ale problemei trebuie să luăm în consideraţie şi trend-ul fenomenului în condiţiile creşterii consumului de medicamente şi a creşterii segmentului vârstnic al populaţiei, mare consumator de servicii medicale, expus excesiv polimedicaţiei *(recomandate de specialişti de diverse specialităţi)* şi efectelor interferenţelor medicamentoase în condiţiile deficienţelor funcţionale consecutive afecţiunii de bază sau comorbidităţilor. În plus, la această grupă de vârstă se întâlnesc cele mai frecvente abateri de la prescripţia medicală *(prin incapacitate de autoadministrare corectă sau/şi complianţă redusă)* ca şi tendinţa accentuată spre automedicaţie.

Trebuie subliniată, de asemenea, tendinţa de a se depăşi rezervele iniţiale legate de vârstă în utilizarea procedurilor invazive diagnostice şi terapeutice. Or, creşterea agresivităţii mijloacelor de investigaţie şi terapie, dincolo de fascinantele beneficii pe care le oferă, amplifică proporţional riscul iatrogeniei mai ales la vârstnici (dar nu numai).

Surprinzător la prima vedere este faptul că, în ciuda dimensiunilor impresionante medico-sociale şi economice ale iatrogeniei precum şi a aspectelor etice implicite, abordarea în practică este lăsată mai mult pe seama conştiinţei profesionale a fiecărui medic, iar instrucţia în domeniu este neglijabilă sau conjuncturală.

Abordarea patologiei iatrogene este o provocare întrucât pentru a-i cunoaşte dimensiunile reale trebuie să fim capabili de a o diagnostica *(ceea ce de multe ori este*

dificil, confundându-se - mai ales în cazul efectelor adverse medicamentoase - cu simptomatologia bolii de bază sau a comorbidităţilor) şi de a avea conştiinciozitatea şi curajul de a o raporta.

Conştiinciozitatea, pentru că de cele mai multe ori, chiar în ceea ce priveşte efectele adverse ale medicamentelor, neglijăm întocmirea şi trimiterea fişelor de farmacovigilenţă (deşi iatrogenia medicamentoasă se bucură de privilegiul unic de a avea un organ instituţionalizat de supraveghere).

Curajul, pentru că ne e teamă că accidentele iatrogene ar putea fi interpretate ca o eroare medicală imputabilă şi ar putea atrage blamul colegilor, compromiterea reputaţiei în faţa pacienţilor, penalităţi administrative, acuzaţia de malpraxis; mai ales că tendinţa administraţiei este de a azvârli povara doar pe umerii medicilor, chiar dacă situaţia a fost generată de carenţe în sistem.

Creşterea aderenţei terapeutice a pacienţilor (printr-o amplificare a instruirii acestora) şi obţinerea **consimţământului informat** constituie chei indiscutabile pentru reducerea iatrogeniei. Informarea pacientului asupra beneficiilor şi riscurilor conduitei propuse (dar şi a nonintervenţiei) precum şi a eventualelor alternative pentru ca acesta să ia decizii în funcţie de propria scală de valori este o condiţie *sine qua non* a medicinii moderne.

Conştientizarea de către corpul medical a ponderii iatrogeniei, capacitatea de a recunoaşte caracterul iatrogen al unei manifestări, intrarea în raţionamentul medical a riscului iatrogen, analizarea mecanismului de producere a accidentelor iatrogene şi luarea de măsuri preventive sunt premise obligatorii pentru o abordare profilactică eficientă. Dar, pentru a fi eficient, medicul trebuie **sensibilizat, responsabilizat**, dar şi **deculpabilizat**.

Este necesară o schimbare radicală de mentalitate pentru a depăşi senzaţia de culpabilitate şi frica de sancţiune, deci a conceptului că medicul nu are voie să se înşele - ceea ce nici etic nici uman nu e posibil - altfel patologia iatogenă va fi în continuare escamotată, dimensiunea epidemiologică ignorată, iar măsurile profilactice eludate. Medicul are obligaţia alegerii mijloacelor fără a avea şi obligaţia garantării rezultatelor care depind de o multitudine de factori legaţi nu doar de caracteristicile procedurilor şi ale medicamentelor, ci şi de particularităţile fiecărui pacient.

Este esenţial a discerne între riscurile inevitabile (ce survin în pofida unei conduite medicale corecte, conformă normelor de *bună practică a momentului*), şi riscurile evitabile provenite dintr-o utilizare inadecvată sau de o lipsă de utilizare a mijloacelor, rezultate dintr-o eroare pe plan diagnostic sau terapeutic.

Este imperios necesară o revoluţie în modul de abordare a erorilor medicale, prin abandonarea manierei tradiţionale de a viza persoana care a comis direct eroarea *(person approach)* în favoarea analizei erorilor de sistem care au făcut-o posibilă *(system approach)*.

Este contraproductiv a considera că sistemul este perfect pus la punct şi că, dacă s-a întâmplat ceva, este doar pentru că cineva nu a făcut ce trebuia şi când trebuia, din neglijenţă, din imprudenţă sau din nepăsare. Trebuie pornit de la premiza că şi medicii cel mai bine pregătiţi pot greşi şi că doar prin ameliorarea organizării asistenţei medicale (de ex. evitând suprasolicitarea şi surmenajul sau încredinţarea de responsabilităţi unor persoane subcalificate) cu crearea unor bucle multiple de siguranţă pot evita apariţia fisurilor în sistem. Această abordare a dus la rezultate spectaculoase în prevenirea accidentelor aeronautice.

Semnificativ este faptul că breasla medicilor însăşi este cea care a atras atenţia asupra dimensiunilor epidemiologice şi economice ale fenomenului, ca şi asupra dilemelor etice pe care le implică. Tot ei îi revine obligaţia de a reduce la minim iatrogenia evitabilă.

Prof. dr. G. Ungureanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. III, nr. 4

IATROGENIA ŞI VÂRSTNICII

G. Ungureanu[1], Ioana Dana Alexa[1], Ortansa Stoica[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica IV Medicală-Nefrologie
2 Disciplina de Genetică Medicală

IATROGENY AND THE ELDERLY (Abstract): Discussions about the impact of iatrogeny over general health were avoided and neglected for a very long time. It was brought to medical interest due to recent studies concerning therapeutic compliance, patient's medical education and acute awareness of ethical implications of medical activities. Even if iatrogeny was always present in medicine, we realized but recently the dimensions and the necessity of a coherent and systematic approach of this problem. Iatrogenic pathology in elderly population has even a bigger impact due to conjugation of two major demographic phenomena: an absolute and percentage increase of elderly population parallel with an increase of prevalence of iatrogenic pathology with age. That's why iatrogeny in elderly becomes a major health problem, unfortunately often ignored, sub-evaluated and even occulted in spite of well-recognized impact over duration and quality of patient's life as well as over the cost of medical assistance. **Key words**: IATROGENY, ELDERLY

Discutarea impactului patologiei iatrogene asupra stării de sănătate a fost multă vreme neglijată sau evitată. Focalizarea atenţiei lumii medicale asupra acestei problematici este strâns legată de studii recente asupra complianţei terapeutice şi asupra necesităţii educaţiei terapeutice ca şi de conştientizarea mai acută a implicaţiilor etice ale actului medical. Deşi patologia iatrogenă a dublat întotdeauna practica medicală, lumea medicală a conştientizat abia recent dimensiunile problemei şi necesitatea unei abordări sistematice şi coerente.

Importanţa abordării problematicii iatrogeniei la vârstnici rezultă din conjugarea a două fenomene demografice majore: pe de o parte creşterea absolută şi procentuală a segmentului vârstnic de populaţie, pe de altă parte creşterea cu vârsta a prevalenţei patologiei iatrogene, o problemă majoră de sănătate publică dar care de regulă este ignorată, subevaluată şi chiar ocultată în ciuda impactului incontestabil pe care îl are atât asupra duratei şi calităţii vieţii pacientului cât şi asupra costului asistenţei medicale.

DEFINIREA ŞI CADRUL NOSOLOGIC AL IATROGENIEI

Deşi etimologia termenului este clară (provenind din greacă: *iatros* = medic; *gennon* = produce), excelentul Dicţionar Medical al lui Valeriu Rusu (1) definindu-l ca atare (iatrogen = rezultat din activitatea medicului), există de fapt suficientă confuzie şi imprecizie; astfel, Ghidul Medical on line Romedica (2) echivalează iatrogenia cu o stare psihică reactivă determinată de atitudinea greşită a medicilor iar DEX on line (3) oferă două definiţii: stare psihică produsă sau agravată de către medic, tratament sau condiţiile spitalizării, respectiv producerea unei boli de un tratament scris luat în doze prea mari sau timp prea îndelungat. Toate aceste aspecte se referă întra-

devăr la iatrogenie, dar o reduc fie la reacţii psihogene, fie la supradozaj medicamentos sau, mai grav, echivalează iatrogenia cu greşeala medicală.

Definiţia cea mai exactă şi mai cuprinzătoare considerăm a fi cea dată de Soubrié et Lebrun-Vigne: „iatrogenia se referă la orice eveniment indezirabil indus de o intervenţie în cadrul sistemului de sănătate, fie în ambulator, fie în spital ... de către orice persoană implicată în actul medical, de la medic la asistenta medicală, kineziterapeut, fizioterapeut sau psihoterapeut până la bolnavul însuşi (prin nesupraveghere)" (4).

Tendinţa actuală este de lărgire a ariei semantice a termenului la orice efect nedorit, indus de orice act diagnostic, terapeutic sau preventiv efectuat în cadrul sistemului de sănătate (5).

Se face distincţie între *patologia prin acţiune*, indusă de medicamente, actul operator (inclusiv complicaţii ale anesteziei şi îngrijirilor pre, intra- şi postoperatorii), investigaţiile invazive, procedurile de substituţie ale funcţiilor organelor şi sistemelor, recurgeri la proceduri diagnostice şi terapeutice cu un raport beneficiu/risc insuficient de înalt, discuţiile cu medicul şi personalul şi *patologia prin omisiune* indusă de absenţa recurgerii la un mijloc terapeutic adecvat, de stoparea inadecvată a unei proceduri sau medicaţii eficiente şi bine tolerate precum şi de insuficienta comunicare medic-pacient care poate genera decizii greşite ale pacientului sau insuficientă complianţă terapeutică prin educaţie terapeutică deficitară (6).

CAUZE ŞI MECANISME

Întreaga activitate a medicului ca şi a celorlalte persoane implicate în actul medical poate genera iatrogenie:

- simpla indicaţie de internare poate declanşa panică (datorită iminenţei pierderii autonomiei şi a contactului cu un mediu nefamiliar) sau genera infecţii (prin contactul cu germeni rezistenţi selectaţi în spital) favorizate de agresivitatea şi invazivitatea procedurilor medicale precum şi de fragilizarea imunologică declanşată de boală;
- anamneză incompletă, cu ignorarea comorbidităţilor (cu deficite funcţionale consecutive) şi a medicaţiei prescrise de alţi medici (pentru aceiaşi boală sau pentru comorbidităţi) poate favoriza prescripţii inadecvate rezervei funcţionale a pacienţilor sau generatoare de interferenţe medicamentoase; sunt vulnerabili mai ales vârstnicii cu afecţiuni multiple şi polimedicaţie prescrisă de diverşi specialişti care se ignoră adesea reciproc;
- indicaţiile eronate de investigaţii diagnostice sau de recomandări terapeutice inutile sau cu raport beneficiu/risc insuficient de înalt;
- lipsa de supraveghere în timpul actului medical sau ulterior acestuia;
- insuficienta comunicare medic-pacient, esenţială complianţei terapeutice şi lipsa de avertizare asupra posibilelor riscuri ale procedurilor diagnostice şi terapeutice şi a mijloacelor de contracarare a acestora (4,7).

În domeniul chirurgical, unde manevrele sunt mult mai agresive, riscurile sunt mai mari iar consecinţele mai vizibile, erorile ţinând de lipsa de îndemânare, de neatenţie, imprudenţă sau neglijenţă în executare, surmenajul şi oboseala putându-i marca chiar şi pe cei mai competenţi. Citate adesea drept anecdotice, consecinţele pot fi dramatice:

- înşelarea asupra organului de operat (greşeşte membrul, vertebra, rinichiul, lobul etc.)
- rănirea/vătămarea structurilor sau organelor vecine (ligatură sau secţionare de ureter la histerectomie, perforare sau secţionarea arterei femurale la cura herniei inghinale etc.)
- comiterea unei neglijenţe: uitarea unei comprese sau instrument în plaga operatorie).

Cea mai pragmatică clasificare a cauzelor posibile de iatrogenie le împarte în

cauze evitabile şi *cauze inevitabile de risc*; această clasificare exclude echivalenţa dintre iatrogenie şi greşeala medicală; în plus impune diferenţa dintre eroare şi culpă.

Riscul evitabil este domeniul care merită şi trebuie aprofundat, căci aici putem fi eficienţi în acţiunile de prevenire a riscului.

Riscul inevitabil survine în condiţiile unei intervenţii logice, decisă şi condusă pe tot parcursul în cele mai bune condiţii şi în conformitate cu buna practică a momentului; considerat drept imprevizibil este încadrat drept *alea terapeutica* (fatalitate) şi trebuie acceptat ca atare (8).

Riscurile evitabile de iatrogenie au fost sistematizate etiologic ca fiind provocate de trei categorii de cauze:

- cauze tehnice (deficienţe ale structurilor de primire, ale platoului tehnic, ale calităţii produselor folosite)
- cauze organizatorice
- calităţi umane (formaţie iniţială sau continuă deficitară, decizii eronate provocate de stress şi surmenaj, încredinţare de sarcini unor persoane subcalificate) (4).

DIMENSIUNEA EPIDEMIOLOGICĂ A PATOLOGIEI IATROGENE

Dimensiunea reală a patologiei iatrogene este practic necunoscută chiar în statele cu cele mai avansate sisteme de sănătate, deşi este unanim acceptat faptul că aceasta este subestimată, subdeclarată şi subevaluată.

Numeroase cauze concură la această stare de fapt: definirea controversată a domeniului, dificultăţile diagnostice (simptomatologia putând fi confundată cu a bolii de bază sau a comorbidităţilor), carenţele de codificare (adesea se codifică doar manifestarea clinică, fără a se preciza cauza) şi, mai ales, raportarea deficitară în cazul erorilor medicale blocate de frica de consecinţe (blamul colegilor, afectarea imaginii, penalităţi administrative, acuzaţii de malpraxis), confuzia frecventă dintre eroare şi greşeală medicală, dintre cauzele evitabile, corectabile şi prevenibile şi cauzele inevitabile şi neimputabile (alea terapeutica) (8).

Datele epidemiologice actuale se bazează în genere pe studii sporadice criticabile şi greu comparabile între ele, efectuate cu criterii de includere neomogene şi realizate mai ales la nivelul spitalelor (fie în serviciile de urgenţă, fie pe pacienţii spitalizaţi) fără a include de regulă segmentul extrem de important al medicinii de ambulator; în plus, aceste studii se referă mai ales la iatrogenia medicamentoasă. O excepţie o constituie studiul efectuat pe 10 ani în USA de către Institute of Medicine pentru Committee on Quality of Health Care care ajunge la concluzia şocantă că iatrogenia constituie a patra cauză de mortalitate (7.841.360 decese în 10 ani), mai mult decât toate pierderile armatei americane de la Declaraţia de Independenţă până în prezent, cauzele cele mai frecvente fiind efectele adverse medicamentoase, infecţiile nosocomiale şi erorile medicale (9). Ar exista cca 225.000 decese pe an, dintre care 106.000 prin efecte adverse medicamentoase, 80.000 decese prin infecţii nosocomiale, 12.000 prin chirurgie nenecesară. S-ar efectua cca 7,5 milioane/an proceduri nenecesare (medicale şi chirurgicale) şi cca 8,9 milioane spitalizări nenecesare (10). Se apreciază că 15-30% dintre intervenţiile chirurgicale ar fi nenecesare (în special cezariene, histerectomii, mastectomii, apendicectomii etc.) (11); de asemenea Studiul Maryland dedicat analizei implantărilor de electrostimulatoare în USA aprecia că în 30% din cazuri decizia era discutabilă, iar în 20% implantarea era inutilă (12,13,14).

Prevalenţa efectelor adverse medicamentoase este ceva mai bine cunoscută, dar se apreciază că nu se identifică sau nu se raportează aproape 90% din cazuri. În orice caz cele mai consistente studii de până acum o apreciază la 4% în USA (Harvard Medical

Practice Study, 1991), 6,2% în Franţa (Apnet), 7,5% în Canada (Canadian Adverse Events Study, 2004), 11% în UK (Vincent Study) şi chiar 16,6% în Australia (Wilson Analitic Australian Health Care Study, 1993). Indiferent de diferenţe (explicabile mai mult prin gradul de severitate al manifestărilor raportate), prevalenţa este notabilă, important fiind că 25-50% dintre cazuri ar fi evitabile, datorându-se unei imprudenţe sau unei erori atribuibile fie medicului, fie pacientului (15,16,17,18).

Erorile în terapia medicamentoasă ţin de nealegerea medicamentului adecvat, posologie inadecvată (vârstei, sexului, greutăţii, stării fiziologice, prodosis, prodie, ca durată), de nerespectarea contraindicaţiilor generale sau particulare pacientului (ţinând de AP, sarcină, vârstă, comorbidităţi), de lipsa de urmărire a complianţei, eficienţei şi toleranţei. Dar chiar în condiţiile celui mai corect tratament (conform cu ceea ce se cheamă *buna practică a momentului*) pot apare efecte adverse grave, imprevizibile, ţinând de particularităţile genetice ale individului care pot influenţa decisiv metabolismul medicamentului, alterându-i eficienţa şi toleranţa. Progresele realizate în domeniul cunoaşterii genomului uman pot impulsiona farmacogenetica, permiţând o selectare mai exactă a moleculei celei mai adecvate fiecărui individ şi a dozei celei mai potrivite în funcţie de particularităţile genetice ale fiecărui individ şi evitarea reacţiilor astăzi imprevizibile (19).

În ceea ce priveşte consecinţele accidentelor iatrogene, acestea se pot solda cu prelungirea spitalizării sau o nouă spitalizare, incapacitate tranzitorie sau permanentă de muncă sau chiar deces. Studiul HMPS conclude că 14% din cazurile raportate s-au finalizat prin deces, iar ≥6% cu handicap definitiv. Reacţia în mass media a fost extrem de violentă, cu titluri incriminatorii precum: „The Leading Cause of Death in the US is the Health care System", „Doctors are in Fact the Leading Cause of Death in this Country", „Quarter Million Doctor-Induced Death Annually = Iatrogenocid" (20).

Trendul patologiei iatrogene apare categoric drept ascendent datorită creşterii consumului de medicamente, a diversificării arsenalului medicamentos (şi deci a riscului de interferenţe), a creşterii numărului de proceduri agresive, invazive (prin dezvoltarea medicinei intervenţionale), mai ales în condiţiile în care raportarea accidentelor iatrogene este nesistematică şi, în consecinţă, analizarea cauzelor şi luarea de măsuri profilactice rămân extrem de deficitare.

Fenomenul este însă mult amplificat de creşterea explozivă a segmentului vârstnic al populaţiei, mare consumator de servicii medicale şi excesiv expus impactului iatrogeniei (21).

EXPLOZIA DEMOGRAFICĂ ŞI CREŞTEREA PROCENTUALĂ ŞI ABSOLUTĂ A SEGMENTULUI VÂRSTNIC

Suntem martorii unei explozii demografice fără precedent cu consecinţe majore asupra sistemului de sănătate. În mai puţin de jumătate de secol, populaţia lumii s-a dublat (6 miliarde în anul 2000) faţă de nivelul 1960 (3 miliarde), urmând ca în următoarea jumătate de secol să se tripleze faţă de acest nivel dacă această tendinţă va continua; creşterea de populaţie se produce în special în ţările mai puţin dezvoltate din America Latină, Africa şi, mai ales, Asia.

În timp ce în America de Nord există încă o creştere a populaţiei (în parte şi datorită imigrării legale dar mai ales ilegale), în Europa se va menţine un moderat trend de creştere realizat în special prin imigrare masivă din Africa şi Orientul Apropiat spre UK, Franţa şi Spania, în restul ţărilor înregistrându-se un declin de cca 10% (în Germania şi Italia), dar de peste 20% în Polonia (- 20%), Bulgaria (- 35%),

România (- 25%), Ucraina (- 33%) şi Rusia (- 24%). Afluxul de imigranţi spre Europa va continua masiv atât din Africa cât mai ales din Asia. Într-o serie de ţări declinul populaţiei se produce simultan cu o îmbătrânire a populaţiei, fenomen nemaiîntâlnit în istorie; în 20 de state ar urma să se reducă populaţia; în 10 state (printre care şi România) reducerea ar fi de peste un milion de locuitori în următorii 25 de ani (22).

Creşterea expectanţei de viaţă în statele din zona I şi II este un fenomen frapant care s-a produs în secolul XX (expectanţa de viaţă crescând în USA de la 40 de ani în 1900 la 72 de ani, respectiv 79 de ani la femei în 2000). Fenomenul apare drept consecinţa ameliorării condiţiilor de viaţă şi sanitaţie şi a progreselor medicinii, datorându-se în special declinului bolilor infecţioase, a bolilor cardio-vasculare (în zona I-a) şi a malnutriţiei.

Creşterea segmentului vârstnic de populaţie se produce atât procentual cât şi ca valoare absolută; numărul persoanelor peste 65 de ani în USA de exemplu a crescut de la 3 milioane (în 1900), la 35 de milioane (în 2000), urmând a atinge 40 de milioane în 2030 conform US Bureau of Census.

Analiza efectuată de National Institute of Aging împreună cu Departamentul de Stat al USA (23) identifică *9 tendinţe demografice majore:*

1. *creşterea populaţiei globului* (cu 3 miliarde până în 2030, din care populaţia vârstnică cu peste 1 miliard);

2. *creşterea expectanţei de viaţă* asociată cu reducerea mortalităţii determină îmbătrânirea populaţiei; pentru prima oară numărul vârstnicilor (> 65 ani) va depăşi numărul copiilor cu vârsta sub 5 ani;

3. *creşterea populaţiei vârstnice, mai accelerată la segmentul celor mai vârstnici* (creşterea este mai accelerată la grupa centenari faţă de grupa 85 - 100 de ani şi aceasta faţă de grupa 65 - 85 ani); astfel în USA populaţia > 65 de ani care era de 20 de milioane (8,5% din populaţie) în 1970, a ajuns la 35 de milioane (13% din populaţie) în 2000, urmând a atinge 70 de milioane (20%) în 2030; populaţia peste 85 de ani (late late adulthood) care era de 2 milioane în 1970 (0,85%) a atins 4,5 milioane (1,6%) în 2000, urmând a atinge 8 milioane (2,28%) în 2030. Acest fenomen se va reflecta în *creşterea duratei de pensie şi a cheltuielilor sociale/an;*

4. *creşterea ponderii bolilor cronice netransmisibile* (inclusiv în statele lumii a III-a, unde se aşteaptă o creştere majoră a bolilor cardiovasculare, un veritabil val epidemic de boli cardiovasculare urmând a se produce în următorii 30 de ani);

5. *îmbătrânirea populaţiei este dublată de declinul numeric al populaţiei* în statele Europei;

6. *structura familiei se schimbă*, numărul căsătoriilor scade iar familiile se destramă încât suportul familial al vârstnicilor şi bolnavilor scade dramatic, deplasând povara spre instituţiile statului;

7. *raportul între anii de muncă şi anii de pensie se reduce progresiv* (în 1960 46 ani muncă/1 an pensie, în 1995 doar 37 ani de muncă/12 ani de pensie);

8. *creşterea dramatică a cheltuielilor de asistenţă socială;*

9. *schimbarea raportului între numărul de persoane active şi numărul de pensionari* (în UE în prezent raportul este de 4 : 1, în 2050 va fi doar de 2 : 1).

Populaţia lumii intră astfel în faza finală a aşa zisei „tranziţii demografice" de la *tipul vechi* caracterizat prin natalitate puternică dublată de o mortalitate puternică rezultând un spor natural modest la *tipul modern* caracterizat prin slaba natalitate dublată de o reducere puternică a mortalităţii (graţie progreselor sanitaţiei) cu un spor natural de asemenea modest (24). Consecinţe grave sunt în special în ţările în care contribuţiile la pensii nu s-au capitalizat în fonduri speciale cu autoadministrare ci au

fost vărsate la bugetul de stat, astfel încât plata pensiilor apare ca o povară pentru populaţia activă; îmbătrânirea populaţiei este mai accelerată în ţările în curs de dezvoltare la care economia de piaţă nu funcţionează încă eficient iar sistemul sanitar are carenţe majore, aceste ţări fiind mai puţin pregătite pentru adaptarea la fenomen; în aceste ţări vârsta retragerii din activitate este însă mai avansată, ceea ce estompează în parte consecinţele.

Perioada de tranziţie demografică se caracterizează printr-o natalitate încă puternică asociată cu o mortalitate rapid regresivă care, cumulate, au produs o creştere spectaculoasă demografică.

Îmbătrânirea populaţiei pare un fenomen ireversibil; în urmă cu 50 de ani existau doar 200 milioane de vârstnici; astăzi sunt de 3 ori mai mult; peste 50 de ani cifra se va tripla din nou ajungând la 2 miliarde.

Consecinţele pe planul îngrijirilor medicale sunt majore căci procentul persoanelor disabilitate creşte cu vârsta; dacă la grupa de vârstă 25-34 ani este de 10%, la grupa de vârstă 45-54 de ani se dublează (21,2%), la grupa 55-64 de ani atinge 1/3 din populaţie iar peste 75 de ani atinge aproape 2/3 din populaţie (25). Fenomenul implică repercursiuni importante pe plan economic, social şi politic:

- *economic* afectează creşterea economică, investiţiile, consumul, piaţa muncii, fiscalitatea şi fondurile de pensii;
- *social* influenţează relaţiile de familie, cheltuielile medico-sociale, condiţiile de viaţă, situaţia locuinţelor, migraţiile;
- *politic* influenţează baza electorală şi reprezentarea în organele teritorial-administrative şi de stat.

CAUZELE VULNERABILITĂŢII ACCENTUATE A VÂRSTNICILOR

1. Reducerea rezervei funcţionale a organelor şi sistemelor. Senescenţa implică un declin progresiv al funcţiilor organismului, declin ce favorizează atât efectele adverse medicamentoase (printr-un supradozaj relativ), cât şi complicaţiile iatrogene ale medicinii intervenţionale. În plus, polispitalizările favorizează infecţiile nosocomiale cu germeni din ce în ce mai rezistenţi selectaţi în spital prin adaptarea florei microbiene la contactul cu antibioticele, mai ales în condiţiile unui sistem imunitar deprimat prin senescenţă şi fragilizat de boală. Apar numeroase schimbări fiziologice care afectează farmacocinetica şi farmacodinamica:

a. reducerea absorbţiei (consecutiv scăderii aciditătii gastrice, reducerii suprafeţei şi motilităţii enterice şi scăderii fluxului sanguin enteric)

b. tulburări de distribuţie consecutiv reducerii sectorului hidric şi a masei slabe a organismului şi variaţiilor majore ale masei grase (fat body mass) reprezentate fie de denutriţie, fie de obezitate. În plus depresia funcţiilor hepatice de sinteză determină reducerea sintezei albuminelor şi proteinelor de transport

c. declinul funcţiilor hepatice consecutiv reducerii debitului cardiac şi a masei hepatocitare declanşează depresia capacităţilor de metabolizare pe cale hepatică a medicamentelor (deci a inactivării şi a eliminării hepatice) impunând reducerea dozelor de medicamente

d. tulburarea eliminărilor renale consecutiv atât reducerii progresive a numărului de nefroni funcţionali cât şi reducerii irigaţiei renale, ceea ce impune reducerea dozelor la medicamentele cu eliminare renală. În plus, scăderea masei musculare impune corecţia în calculul raportului creatinemie/clearance de creatinină. Rinichiul este în plus alterat preferenţial de către bolile degenerative (ateroscleroza - nefropatia ischemică) şi diabet şi suportă agresiune în cazul investigaţiilor cu substanţe de contrast iodate sau în caz de cateterism arterial (embolii cu cristale de colesterol).

2. Prezenţa numeroaselor comorbidităţi îl determină a fi un mare consumator de servicii medicale, expunându-l atât la riscul investigaţiilor agresive (explorări cu substanţe de contrast, endoscopii, cateterisme) cât şi la polimedicaţia prescrisă de diverşi specialişti - care se ignoră adesea reciproc (datorită numeroaselor comorbidităţi) şi neglijează eventualele interferenţe medicamentoase.

3. Tulburările de complianţă sunt mult mai severe la vârstnici datorită polimedicaţiei cu scheme terapeutice adesea complicate, în condiţiile unor tulburări cognitive şi de memorie progresive, a deficienţelor senzoriale şi motorii şi a lipsei unui suport familial/social compensator handicapului.

4. Posologie medicamentoasă adesea **inadecvată** derivând şi din extrapolarea la vârstnici a rezultatelor trialurilor terapeutice care de fapt îi exclud adesea din loturile de studiu (pentru a evita eventualele excluderi din trial datorită tulburărilor de complianţă) (26,27).

În consecinţă dificultatea de a încadra vârstnicii în şabloanele procedurilor medicale standardizate datorită comorbidităţilor cu deficienţe funcţionale consecutive şi comorbidităţilor ce impun mijloace polifarmaceutice cu interferenţe medicamentoase implicite impune o individualizare terapeutică rafinată şi o monitorizare atentă.

În plus individualizarea terapeutică trebuie să ţină cont de dorinţele pacientului şi ale familiei sale cu respectarea regulilor consimţământului informat, iar abordarea pluridisciplinară trebuie să constituie regula fără ca această abordare să fie excesiv medicalizată date fiind complexitatea contextului psiho-social în care trăieşte pacientul.

Perspectiva demografică a îmbătrânirii populaţiei, a creşterii segmentului vârstnic şi foarte vârstnic al populaţiei sugerează necesitatea imperioasă a unei culturi geriatrice pentru medici de toate specialităţile însuşită atât în cursul formării universitare cât şi în cadrul procesului de educaţie medicală continuă. Aflată până de curând în plin proces de autodefinire ca specialitate, geriatria începe să fie propulsată în prima linie a asistenţei medicale hospitaliere şi extrahospitaliere, vrând-nevrând fiecare specialist fiind obligat să trateze şi (sau mai ales) vârstnici; cine nu va fi pediatru, va fi (şi) geriatru.

Se discută de asemenea de necesitatea creerii unor subspecialităţi precum cardiologia geriatrică. Responsabilă în parte de alungirea duratei şi expectanţei de viaţă, cardiologia suferă impactul unei mase de pacienţi vârstnici în plină expansiune numerică, cu o problematică dominant cardiopată şi costuri de îngrijire tot mai mari.

La fel studiul patologiei iatrogene, atât de frecventă la vârstnici, se impune a fi introdus în curricula fiecărei specialităţi, evitarea efectelor adverse iatrogene apărând la fel de importantă ca şi eficacitatea terapeutică pe care o poate compromite decisiv, crescând substanţial atât suferinţele pacientului cât şi costul îngrijirilor medicale (28,29,30).

BIBLIOGRAFIE

1. Rusu V. *Dicţionar Medical*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2001.
2. *** Romedic. Ghid Medical on-line - http://www.romedic.ro
3. *** DEX online - Dicţionar explicativ al limbii române - http://accessdns.com/DEX_on_line
4. Soubrié C, Lebrun-Vignes B. Iatrogénie - Diagnostique et traitement. *Rev Prat* 2005; 55: 209-216.
5. Ungureanu G, Stoica O. Bioetica de la eforturile de autodefinire la implementarea în practică. *Rev Rom Bioetică*, 2002, 1: 2U.
6. Guillevin L. *Pathologie iatrogéne*. Paris: Masson, 1993.

7. Vulpoi C, Ungureanu G, Stoica O. Educaţia terapeutică a pacientului - metodă de optimizare a tratamentului bolilor cronice, *Rev Med Chir* 2007; 111 (1): 13-18.
8. Ungureanu G, Stoica O. Patologia iatrogenă - dificultăţile abordării: delimitarea domeniului şi evaluarea dimensiunii epidemiologice. *Rev Rom Bioetică* 2006; 4 (3): 39-44.
9. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington DC: National Academy Press, 1999.
10. Starfield B. Is US health really the best in the world? Medical errors - the third leading cause of death in the United States. *JAMA* 2000; 284 (4): 283-485.
11. Leape L. Unnecessary surgery. *Ann Rev Public Health* 1992; 13: 363-383.
12. Kastor JA. Pacemaker mania. *N Engl J Med* 1988; 318: 182-183.
13. Greenspan AM, Kay HR, Berger BC, Greenberg RM, Greenspon AJ, Gaughan MJS. Incidence of unwarranted implantation of permanent cardiac pacemakers in a large medical population. *N Engl J Med* 1988; 318: 158-163.
14. Kowey PR. The unnecessary pacemaker controversy. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2002; 25 (3): 269-275.
15. Brennan TA et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients: result of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-376.
16. Queneau P. Rapport de la Mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prevention. *APNET* 1998.
17. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The quality in Australian health care study. *Med J Aust* 1995; 163: 458-471.
18. Baker GR, Norton PG, Flintoft V et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *Canad Med AJ* 2004; 170 (11): 1678-1686.
19. Stoica O, Braha E, Ungureanu G. Terapeutica medicamentoasă la începutul erei genomice. *Rev Med Chir* 2002; 107 (2): 240-246.
20. Null G, Dean C, Feldman M, Rasio D, Smith D. *Death By Medicine, Life Extension Magazine*. http://www.lef.org/magazine/mag2006/aug2006_report_death_01.
21. Ungureanu G, Stoica O, Alexa I, Ardeleanu Ş. Iatrogenia medicamentoasă. *Rev Rom Bioetică* 2006; 4 (4): 50-56.
22. *** ONU, World Population Prospects: UN. Department of Economic and Social Affairs Population Division: World Population Ageing. http://www.un.org/esa/ population/ publications/wpp2006
23. *** U.S. State Department & National Institute on Aging Summit on Global Aging, 2007: Why Population Aging Matters: A Global Perspective: Senior Citizens News & Features Daily on Web, 16-03-2007: http://seniorjournal.com.
24. Toully V, Chicoye A, Chauvenet M, Greneche S, Piard AL. Les enjeux du vieillissement: Quelle prise en charge sanitaire et médico-sociale des personnes âgées en 2003? Quelle anticipation des besoins futurs? Tableaux de bord, Santé Nr.3, Editions de Santé, Paris, 2003, http://www.lir.asso.fr/pdf/Etude-enjeux-vieillissement.pd.
25. *** US Census Bureau on Americans with disabilities. http://www.sipp.census.gov/sipp/sb94_01.pdf
26. *** World Health Organization. Therapeutic patient education: educational considerations. In: *Report of WHO Working Group*. WHO, Regional Office for Europe, Geneva, 1998.
27. *** Living longer is bad for the nation's wealth. *Br Act J* 2001; 7 (1): 75-102.
28. *** Institutul Naţional de Cercetări Economice al Academiei Române. Situaţia demografică a României: stadiul actual, factori de influenţă şi perspective. www.ince.ro
29. *** Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie 2005. Personnes âgées & Médicaments. www.acadpharm.org.
30. *** EUROFAMCARE - National Background Report 2002 for France Dependant elder persons and potential helpers projection at horizon 2040. Studies and Results http://www.monitoringris.org/documents/tools_nat/nabare/nabare_france_

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

ESOFAGITA EOSINOFILICĂ - DE LA O AFECŢIUNE SPORADICĂ LA COPIL LA O BOALĂ DIGESTIVĂ DE PRIM RANG A ADULTULUI

Cătălina Mihai[1], Cristina Cijevschi Prelipcean[1], P. Gogălniceanu[2], V.L. Drug[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
2 University College of London

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS - FROM A RARE PEDIATRIC DISEASE TO THE FOREFRONT OF ADULT GASTROENTEROLOGY (Abstract): Eosinophilic esophagitis (EE) is a disease whose presence has exploded in clinical practice. Because of its relative novelty, the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of EE are constantly evolving. EE was first recognized as a disease predominantly of children, but the publications in the last few years describe it like an adult disease, too. It is not known if its frequency is truly increasing in an antigen underexposed society or the disease was previously underrecognized. The diagnosis requires the histologic finding of more than 20 eosinophils per high powered field in esophageal squamous mucosa. The specific antigens that initiate EE are unknown, but both food and aeroallergens are involved. The mechanisms by which EE induces esophageal dismotility, chronic inflammation with fibrosis, and stricture formation are still unclear. The mucosa of the patients affected by EE contains increased numbers of CD8 lymphocytes, tumor necrosis factor alpha, Il-5 and eotaxin. The main symptoms in adult are: dysphagia and food impaction. Endoscopy commonly reveals strictures, mucosal rings, linear furrowing, corrugation, and white plaques. The common treatment regimens in children and adults involve the ingestion of topical corticosteroids. **Key words:** EOSINOPHILIA, ESOPHAGITIS, DYSPHAGIA, CORTICOSTEROIDS

Esofagita eosinofilică (EE) a fost descrisă iniţial sub forma unor raportări de cazuri izolate, însă în ultimii 5 ani au apărut o multitudine de articole care descriu această entitate ca o patologie frecventă. Mai mult decât atât, dacă în trecut boala era recunoscută doar în populaţia pediatrică, tot mai multe studii raportează prezenţa ei la adultul tânăr.

Există încă discuţii în literatură dacă este într-adevăr o boală cu incidenţă în creştere sau dacă a început să fie recunoscută de endoscopiştii avizaţi în ultimii ani. Creşterea reală a incidenţei este argumentată prin faptul că şi alte afecţiuni cu patogenie determinată de alergeni cum ar fi dermatita sau astmul au o incidenţă în creştere într-o societate din ce în ce mai puţin expusă la alergeni (1). Pe de altă parte nerecunoaşterea afecţiunii se datorează mai multor factori: simptome nespecifice (pirozisul, disfagia), similaritatea unor caracteristici ale bolii cu boala de reflux gastro-esofagian, modificări endoscopice minore sau nespecifice - cum ar fi stricturile, uşor de confundat cu stenozele peptice şi inelele esofagiene. Există posibilitatea ca multe cazuri cu inele esofagiene şi infiltrat eosinofilic la nivelul mucoasei, raportate în relaţie cu boala de reflux gastro-esofagian să fi avut de fapt EE (2).

Prima descriere a bolii a fost făcută în

anul 1977 (3). Până în 1995 erau în literatură doar 12 publicaţii privitoare la EE însă în ultimii ani numărul lor a depăşit 100 (4). Iniţial boala a fost descrisă la copiii care prezentau reflux gastro-esofagian refractar, tulburări de alimentaţie şi creştere, disfagie. Prelevarea sistematică de biopsii esofagiene la adulţii cu disfagie a demonstrat o neaşteptat de mare frecvenţă la adultul tânăr. Primele cazuri raportate în literatură la adult au fost cele asociate cu astm bronşic, acalazie viguroasă şi membrane esofagiene multiple (4).

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia bolii este puţin cunoscută. Afectează în special vârstele tinere (decada a treia - a patra de viaţă), sexul masculin (2/3 din populaţia pediatrică cu EE sunt băieţi (5), populaţia albă. EE a fost raportată în multe ţări din Europa Occidentală, SUA, Canada, Australia, Chile, Japonia, dar prevalenţa acestei afecţiuni pe glob rămâne o necunoscută. Un studiu populaţional efectuat la adulţi în Suedia pe 1000 de subiecţi raportează o prevalenţă a bolii de 0,1% (6). În populaţia pediatrică boala a fost descrisă la 10% din pacienţii cu simptome de reflux gastro-esofagian rezistente la tratamentul cu inhibitori de pompă protonică (7,8). În Australia boala are o prevalenţă de 0,89/10.000 locuitori la copii, 1,5/10.000 locuitori la adulţi şi o incidenţă de 0,6/10.000 locuitori, în creştere în ultimii ani (9).

ETIOPATOGENIA

Etiopatogenia bolii este puţin cunoscută, fiind implicaţi atât factori genetici cât şi alergeni exogeni.

Factorul genetic este argumentat de date epidemiologice care arată atât agregare familială cât şi concordanţă la gemeni (2,10). 10% din părinţii pacienţilor cu EE au istoric de stricturi esofagiene şi 8% prezintă modificări bioptice caracteristice pentru EE (11). Studii recente au demonstrat o expresie crescută a genei care codifică eotaxina-3 la pacienţii cu EE comparativ cu subiecţii sănătoşi, ceea ce sugerează o susceptibilitate genetică a bolii (12).

Există argumente atât pentru implicarea aeroalergenilor cât şi a celor alimentari. Un studiu experimental efectuat la şoareci a reprodus infiltratul eosinofilic esofagian prin introducerea alergenului pe cale respiratorie (13). Pe de altă parte s-a demonstrat regresia infiltratului eozinofilic în condiţiile dietei elementale cu evitarea din alimentaţie a alergenelor alimentare identificate prin radioalergensorbent (RAST) sau teste cutanate (14,15). Fogg raportează cazul unui pacient cu exacerbarea simptomatologiei şi a aspectului histologic al mucoasei esofagiene în sezonul cu polen comparativ cu lunile de iarnă (16).

La subiecţii sănătoşi nu sunt prezente eozinofile în mucoasa esofagiană. Prezenţa infiltratului esofagian eosinofilic a fost descris în afecţiuni variate cum ar fi: boala de reflux gastro-esofagian, infecţii parazitare şi fungice, boală Crohn, vasculite alergice, colagenoze şi în toate condiţiile care asociază o hipereozinofilie sangvină (4). În boala de reflux gastro-esofagian există o concentraţie crescută de eozinofile în mucoasa esofagiană, dar acestea nu depăşesc 15/câmp şi leziunile sunt dispuse distal. Răspunsul favorabil al unei categorii de pacienţi cu esofagită eosinofilică la tratament cu inhibitori de pompă protonică sugerează faptul că mucoasa esofagiană, prin inflamaţia indusă de eosinofile, este mai susceptibilă la agresiunea gastrică acidă (17).

Studii efectuate *in vitro* au arătat că granulele existente la nivelul eosinofilelor au efecte toxice asupra epiteliului intestinal (4). Una din ipoteze constă în faptul că eosinofilele declanşează un răspuns imunologic prin mediatori cum ar fi proteinele granulare citotoxice, citokinele şi radicalii liberi de oxigen (4,17). Există o multitudine de mediatori ai inflamaţiei responsabili de răspunsul inflamator, de recrutarea şi activarea eosinofilelor la nivel esofagian: CD-25, STAT-5, STAT-6, Il-3, Il-4, Il-5, eotaxin, TNFα (18).

Răspunsul inflamator în EE este prezentat în figura 1.

Mecanismul prin care eozinofilele induc tulburări de motilitate esofagiană şi fibroză este parţial cunoscut. Există însă numeroase evidenţe care asociază eozinofilele cu fibroza (9):

- asocierea eozinofiliei cu boli fibrogenetice: fibroza pulmonară idiopatică, fibroza retroperitoneală, limfomul Hodgkin - forma nodulară sclerozantă, astmul bronşic;
- studii pe modele animale arată că în absenţa eosinofilelor fibroza subepitelială şi hiperplazia musculară sunt mai reduse în astmul experimental;
- eosinofilele produc sau activează factori implicaţi în fibrogeneză: TGF-α, Il-1β, Il-6 etc.;
- la nivelul esofagului în EE apar stricturi, inele;
- există o creştere a fibrozei subepiteliale care se corelează cu gradul de infiltrare eozinofilică.

DIAGNOSTIC CLINIC

Simptomatologia clinică este diferită în funcţie de vârstă (tab. I). La copil principalele simptome sunt tulburări în alimentaţie şi creştere, simptome de reflux gastro-esofagian, greţuri, vărsături, dureri abdominale. La adult apare disfagie intermitentă, impactare frecventă de corpi străini alimentari, mai rar dureri retrosternale. Nu se ştie dacă simptomatologia diferită se datorează sau nu progresiei bolii de-a lungul anilor. De obicei există un interval de 3-4 ani de la debutul simptomelor şi până la stabilirea diagnosticului (19).

Deşi impactarea de corpi străini (CS) este una din caracteristicile clinice ale bolii, asocierea între cele 2 afecţiuni este puţin

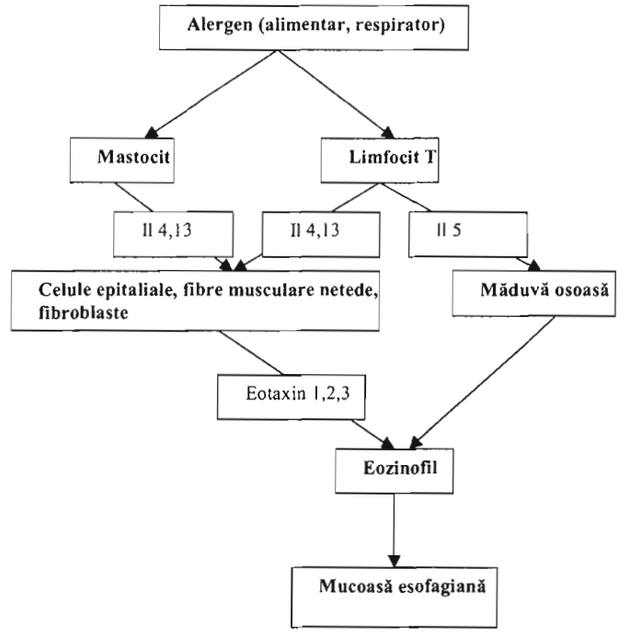


Fig. 1. Răspunsul inflamator în esofagita eosinofilică

TABELUL I
Simptomatologia clinică în EE (9)

Copii	Adulţi
Intoleranţă/aversiune alimentară	Disfagie
Regurgitaţii/vărsături	Impactare CS alimentari
Simptome de reflux gastro-esofagian refractare la tratament medical sau chirurgical	Simptome de reflux gastro-esofagian refractare la tratament medical
Impactare CS sau alimente	
Durere epigastrică	
Disfagie	

cunoscută, deoarece aspectul endoscopic poate fi normal şi biopsia esofagiană nu este o explorare de rutină în cazul impactării de corpi străini. În studiul lui Desai, 17 din 31 pacienţi cu impactare de CS alimentar au avut peste 20 eozinofile pe HPF (high power field), fiind diagnosticaţi cu esofagită eosinofilică (17). Studiile existente până în prezent arată că 20% din esofagita eosinofilică la copil şi 56% la adult prezintă impactare de corpi străini alimentari (8,19).

Cei mai mulţi pacienţi asociază istoric de atopie sau alergie (20).

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Există o creştere a eozinofiliei sangvine şi a Ig E la majoritatea pacienţilor.

Endoscopic aspectul poate fi normal (în 20% din cazuri) , dar pot exista şi anomalii caracteristice (21, 22) :

- aspect pseudotraheal, datorită prezenţei a numeroase inele concentrice puse în evidenţă prin insuflarea moderată de aer ;
- în 50% din cazuri sunt prezente îngustări ale lumenului, predominent în regiunea cervicală ;
- papile albicioase cu diametru de 1-2 mm, dispuse în buchet sau longitudinal de-a lungul esofagului care corespund unor infiltrate eosinofilice (pot fi confundate cu candidoza esofagiană) ;
- pliuri verticale la nivelul mucoasei esofagiene ;
- aspect granulos al mucoasei, fără vizualizarea vascularizaţiei ;
- polipi esofagieni ;
- fragilitatea particulară a mucoasei esofagului cervical la introducerea endoscopului.

Pacienţii cu EE pot dezvolta dilacerări ale mucoasei în timpul endoscopiei digestive superioare chiar în absenţa dilatării ; chiar dacă acestea sunt alarmante, perforaţia se produce rar (23,24).

Diagnosticul se precizează prin examen histopatologic. Sunt necesare biopsii multiple (infiltratul eozinofilic nu este distribuit omogen) atât din porţiunea superioară cât şi inferioară a esofagului, precum şi din stomac şi duoden, pentru a exclude o gastroenterită eozinofilică. Fragmentele se colorează cu hematoxilin-eozină. Caracteristic este prezenţa a peste 20 eozinofile / HPF (High Power Field) şi prezenţa micro-abceselor eozinofilice (agregări de peste 4 eozinofile) (25). Biopsiile superficiale sunt suficiente datorită distribuţiei intraepiteliale a eozinofilelor. Valoarea de 20 este considerată valoare - prag, în special pentru a putea face diferenţa cu boala de reflux gastro-esofagian. S-a demonstrat că pacienţii cu infiltraţie eosinofilică moderată, între 5 şi 20 eosinofile/câmp, au trăsături clinice şi histologice ce orientează diagnosticul spre boală de reflux gastro-esofagian (20). Dat fiind distribuţia neomogenă a infiltratului eosinofilic s-a propus includerea în criteriile de diagnostic a peste 24 eosinofile/ HPF sau peste 15 eosinofile în cel puţin 2 HPF (26).

Studiile de imunhistochimie arată prezenţa limfocitelor CD8 la nivelul mucoasei esofagiene precum şi de factor de necroză tumorală TNFα, interleukină 5, eotaxin (17). Prezenţa în scaun a cristalelor Charcot - Leyden (fapt observat în gastroenterita eosinofilică), alături de alţi markeri ar putea contribui la diagnosticul non-invaziv al EE.

TABELUL II
Diagnosticul diferenţial între esofagita eosinofilică şi boala de reflux gastro - esofagian

Caracteristici	Esofagita eosinofilică	Boala de reflux gastro-esofagian
Aspect endoscopic	Normal, stricturi, inele, papile albicioase, polipi, fragilitatea mucoasei	Normal, leziuni de esofagită, stenoză peptică
Nr. eosinofile/HPF	20-24/HPF sau > 15/ în cel puţin 2 HPF	< 20/HPF
Modificări histologice	Îngroşarea mucoasei, hiperplazia stratului bazal	-
Distribuţia leziunilor	Pe toată lungimea esofagului	Distal
Tratament	Corticosteroizi	Inhibitori de pompă protonică

Ecoendoscopia a identificat îngroşarea stratului muscular la pacienţii cu EE iar manometria creşterea contracţiilor esofagiene izolate (27,28).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face în primul rând cu boala de reflux gastro-esofagian. Principalele diferenţe sunt rezumate în tabelul II.

EVOLUŢIE

Istoria naturală a bolii este puţin cunoscută. Rata de recurenţă după terapie variază între 25-40% (4). Principalele complicaţii ale bolii sunt impactarea de corpi străini alimentari şi perforaţia.

TRATAMENT

Tratamentul dietetic se referă la evitarea posibililor alergeni alimentari identificaţi (14,15). În practică identificarea unui anumit alergen este laborioasă şi complianţa adultului la un regim restrictiv este redusă. Principalele alergene alimentare sunt : laptele, ouăle, soia, făina din cereale, ananasul, fructele de mare (8).

Tratamentul medical presupune lavaj cu steroizi topici şi utilizarea unui inhaler cu *fluticasone* 220 ěg (4 pufuri fluticasone de două ori pe zi după mic dejun şi cină), 6 săptămâni. Disfagia se ameliorează încă din prima săptămână pentru o durată de minimum 4 luni (29). Nu se vor utiliza spacere pentru ca aerosolul să nu ajungă în plămân ; pacientul va fi instruit să inspire adânc şi să înghită aerosolul ; apoi se va clăti gura cu apă şi se va evita ingestia de lichide sau alimente timp de 2-3 ore.

Fluticasonul este condiţionat sub formă de aerosol, fiind folosit în tratamentul astmului bronşic sau a rinitei alergice. Există şi corticosteroizi topici special concepuţi pentru a fi utilizaţi în EE : *budesonid* amestecat cu sucraloză. Deşi s-au înregistrat rezultate favorabile, experienţa clinică cu astfel de preparate este extrem de redusă (30).

O altă alternativă terapeutică sunt *corticoizii per os* : prednison 30 mg/zi 2 săptămâni cu reducerea ulterioară a dozelor, durata terapiei fiind de 6 săptămâni sau metilprednisolon 1,5 mg/kgc/zi pe o durată de 4 săptămâni. Recurenţa simptomatologiei impune reluarea terapiei cu riscul efectelor secundare sistemice bine cunoscute ale terapiei cortizonice. Un studiu comparativ între corticoizii per os şi cei inhalatori arată o eficacitate mai mare a prednisonului comparativ cu fluticasonul în inducerea răspunsului clinic şi histologic în EE, dar cu o rată de recurenţă similară la 20 săptămâni (35%) (31). Dat fiind efectele secundare pe termen lung ale unui tratament cortizonic prelungit, se preferă administrarea topică.

Antagonişti de leukotriene D4 – Montelukast 10-40 mg/zi, folosit în terapia astmului bronşic şi-a dovedit eficacitatea şi în EE. Principalele efecte adverse sunt greaţa şi mialgiile (29).

Anticorpul monoclonal anti-interleukină 5 (Mepolizumab) a fost utilizat la un număr redus de pacienţi cu EE, astfel încât nu poate fi recomandat în practica curentă (32).

Dilatarea endoscopică, dat fiind friabilitatea accentuată a mucoasei şi riscul crescut de perforaţie în EE, rămâne rezervată cazurilor cu disfagie severă, care nu răspund la tratament medical (4).

CONCLUZII

EE este o entitate recent descrisă în practica clinică, al cărei diagnostic se precizează histologic: peste 20 de eosinofile/câmp. Studiile viitoare vor aduce noi date privind epidemiologia, patogenia, istoricul natural, terapia optimă a EE, stabilindu-i totodată importanţa în patologia digestivă a adultului.

BIBLIOGRAFIE

1. Katzka DA. Eosinophil: the new lord of esophageal rings. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 802-803.
2. Gluck M, Schembre D, Jiranek G et al. Multiple esophageal rings: histology, EUS and manometric findings. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S14-15.
3. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvment. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312-1316.
4. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: un update. *Diseases of the esophagus* 2007; 20: 2-8.
5. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-941.
6. Ronkainen J, Talley N, Arok P et al. Prevalence of eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults in the community: a random population based study. *Gastroenterol* 2006; 130: A-575.
7. Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 949-966.
8. Liacouras C. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S23-28.
9. Bonis PA. Do children with EE grow to be adults with EE? *DDW* Washington 2007; 365-374.
10. Patel SM, Falchuk KR. Three brothers with dysphagia caused by eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 165-167.
11. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1054-1059.
12. Blanchard C, Wang N, Stringer FK et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Investig* 2006; 116: 536-547.
13. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001; 107: 83-90.
14. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-782.
15. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunology* 2002; 109: 363-368.
16. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-797.
17. Desai TK, Stecevic V, Chang CH et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 795-801.
18. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
19. Croese J, Fairley SK, Masson JW et al. Clinical and endoscopic features of eosinophylic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2004; 58: 516-522.

20. Gonsalves N, Anh T, Zhang Q et al. Distinct allergic predisposition of children and adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2006; 130: A-579.
21. Khan S, Orenstein RS, Di Lorenzo C et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 22-29.
22. Potter JW, Saein K, Staff D et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 355-361.
23. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: „feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 433-437.
24. Straumann A, Rossi L, Simon HU et al. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 407-412.
25. Vallot T, Merrouche M. Diagnostic d'une dysphagie sans cause évidente. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 399-407.
26. Parfitt JR, Gregor JG, Suskin NG et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol* 2006; 19: 90-96.
27. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 30-36.
28. Nurko S, Fortunato C, Antonioli A. Esophageal motility abnormalities in patients with allergic esophagitis. A study with prolonged esophageal pH/manometry (abstract). *J Pediatr Gastroenterol* 2001; 33: A417.
29. Arora AS. Management strategies for disphagia with a normal-appearing esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 299-302.
30. Aceves S, Bastian J, Newbury R. Topical viscous budesonide for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol* 2006; 130: A-577.
31. Gupta S, Fitzgerald J, Davis M. Treatment of allergic eosinophilic esophagitis with oral prednisone and swallowed fluticasone: a randomized, prospective study in children. *Gastroenterol* 2003; 124: A-19.
32. Garrett JK, Jameson JC, Thomson B et al. Anti-interleukin-5 (mepolizubab) therapy for hypereosinophilics syndroms. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 115-119.

NOUTĂŢI

ACTUALITĂŢI DESPRE TUBERCULOZĂ

Tuberculoza rămâne în continuare cauza principală de deces în ţările sărace sau cu un nivel mediu de venituri, în special în cele situate în Africa sub Sahariană, unde există practic o epidemie de tuberculoză datorată susceptibilităţii crescute conferită de infecţia cu HIV. Eficienţa vaccinului BCG (*Bacille Calmette Guérin*) este doar parţială, iar metodele de diagnosticare folosite în multe locuri din lume sunt foarte asemănătoare cu cele de acum 100 de ani. Tratamentul care asociază mai multe medicamente, în cazul în care adminstrarea se face sub control strict, este o strategie eficientă din punct de vedere economic. Nu este mai puţin adevărat că durata de timp necesară tratamentului îi reduce din eficienţă. Rezultatul constă în apariţia unor specii rezistente la multe medicamente, care au o arie de răspândire foarte mare. Extinderea rapidă a cercetărilor fundamentale şi clinice referitoare la tuberculoză poate conduce la dezvoltarea de noi metode de diagnostic, strategii terapeutice şi programe de prevenţie. Provocarea cea mai mare constă în aplicarea acestor rezultate noi pe populaţiile expuse la riscul cel mai mare. Dezvoltarea unei strategii coerente de stopare a extinderii tuberculozei la nivel mondial implică însă un efort uriaş, voinţă politică şi importante resurse financiare (Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet* 2007; 370: 2030-2043).

F.D. Petrariu

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL EXANTEMULUI FEBRIL

Şt.S. Aramă[1], Ioana Alina Anca[2], Daniela-Ioana Munteanu[1], Victoria Aramă[1], Adriana Hristea[1], Ruxandra Moroti[1], Daniela Adriana Ion[3]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş"
2 Spitalul Clinic de Pediatrie "A. Rusescu"
3 Disciplina de Fiziopatologie

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FEBRILE EXANTHEMA (Abstract): Febrile exanthema (FE) is an extremely polymorphous clinical entity, frequently seen in daily clinical practice. FE is characterized by diffuse rash and fever. FE is classified in 4 types, depending on the primary skin lesion: macular, maculopapular, vesicular, and bullous exanthema. It is of infectious and non-infectious cause. Among the infectious causes the most frequent is the viral one. FE may affect all ages, but especially children and young people. Usually, FE raises important issues of differential diagnosis, because its clinical and etiological complexity. To decide the most appropriate therapeutic and prophylactic measures for FE, it is important to know the clinical criteria and the specific diagnostic methods. **Key words**: FEBRILE EXANTHEMA, MACULOPAPULAR EXANTHEMA, VESICULAR EXANTHEMA, BULLOUS EXANTHEMA

Exantemul febril reprezintă o erupţie cutanată difuză, eritematoasă apărută în context febril, a cărei etiologie este extrem de polimorfă.

Pentru stabilirea unui diagnostic cât mai exact, în evaluarea unui exantem febril trebuie ţinut cont de câteva elemente. Acestea sunt: analiza semiologică a erupţiei, modalitatea de debut a acesteia, semnele clinice de însoţire şi examenele paraclinice ce completează evaluarea (1).

Analiza semiologică presupune:

- descrierea elementelor eruptive - macule, papule, vezicule, pustule, bule;
- stabilirea topografiei erupţiei - generalizată, centripetă, centrifugă;
- aprecierea bogăţiei erupţiei;
- caracterul confluent sau non-confluent al elementelor eruptive;
- prezenţa sau absenţa pruritului;
- descrierea evoluţiei în timp a erupţiei - descuamare, hiperpigmentare, etc.

În funcţie de tipul elementelor eruptive exantemul febril se poate clasifica în: macular, maculo-papulos, veziculos, pustulos, bulos.

Principalii agenţi etiologici ai exantemului febril sunt prezentaţi în tabelul I.

I EXANTEMUL MACULOPAPULOS

Exantemul maculopapulos este o erupţie pur congestivă, care dispare la digitopresiune, fapt ce o diferenţiază de pupura peteşială sau echimotică. Recunoaşterea tipului de erupţie poate orienta spre o anume etiologie, dar acelaşi agent etiologic poate induce apariţia unui exantem care îmbracă mai multe aspecte clinice.

Tabelul I
Principalii agenţi etiologici ai exantemului febril

EXANTEMUL MACULOPAPULOS – etiologie infecţioasă		
Infecţii virale	*Infecţii bacteriene*	*Infecţii parazitare*
Rujeola Rubeola Mononucleoza infecţioasă Exantemul subit al sugarului Megaleritemul epidemic Enterovirozele Primoinfecţia HIV	Scarlatina şi sindromul de şoc toxic streptococic Sindromul de şoc toxic stafilococic Rickettsiozele Leptospiroza Bruceloza Sifilisul secundar	Toxoplasmoza Helmintiazele în fază invazivă (toxocaroza, trichineloza, bilharzioza)
EXANTEMUL MACULOPAPULOS – etiologie noninfecţioasă		
Boala Kawasaki *Exantemul medicamentos*		
EXANTEMUL VEZICULOPUSTULOS – etiologie		
Infecţii virale	*Infecţii bacteriene*	
Varicela; herpes zoster diseminat Herpes cutanat diseminat (eczema herpeticum) Enteroviroze: sindromul mână-picior-gură Variola şi eczema vaccinatum Primoinfecţie HIV	Foliculită stafilococică generalizată Forme grave de infecţii meningococice	
EXANTEMUL BULOS – etiologie		
Eritemul polimorf – toxidermiile grave – sindromul Stevens-Johnson postinfecţios Staphylococcal scaled skin syndrome (SSS) / Stafilococia exfoliantă		

A. ETIOLOGIA VIRALĂ

1. RUJEOLA

Diagnosticul pozitiv de rujeolă este preponderent clinic şi se stabileşte pe următoarele criterii:

- contact cu un pacient cu rujeolă, în absenţa vaccinării;
- triplu catar preeruptiv - catar conjunctival (pleoape umflate, hiperemie conjunctivală, ochi lacrimoşi); catar respirator (rinofaringolaringotraheobronşită ± pneumonie interstiţială); catar digestiv (stomatită, greaţă, scaune moi) - fig. 1 (2);
- semnul Koplik (cvasipatognomonic pentru rujeolă) - fig. 2 (2) - constă din micropapule albe (aspect de „grăunţe de griş"), dispuse pe mucoasa jugală, aderente, ce apar cu 2-3 zile anterior erupţiei şi persistă încă 2-3 zile după apariţia erupţiei, după care dispar, lăsînd un rest peteşial ce poartă numele de „rest de Koplik";
- adenopatii laterocervicale;
- exantemul este micromaculopapulos generalizat; elementele eruptive sunt congestive, uşor reliefate, cu contur neregulat, nepruriginoase şi cu dimensiuni cuprinse între 1-5 mm. Pielea este catifelată la atingere, iar elementele eruptive pot conflua mai mult sau mai puţin, conferind pielii un „aspect stropit". Erupţia apare iniţial la nivelul capului, în spatele urechilor, după care se extinde la toată faţa. În a doua zi erupţia coboară la nivelul gâtului, umerilor, membrelor superioare şi trunchiului, iar în cea de-a 3-a zi la nivelul abdomenului şi membrelor inferioare. Altfel spus, "erupţia curge de sus în jos în 3 zile" (fig. 3, 4, 5 (2)). Elementele eruptive persistă câteva zile, apoi pălesc, după care trec printr-un stadiu de hiperpigmentare şi dispar în ordinea apariţiei lor. Erupţia poate fi urmată de o discretă descuamare furfuracee la nivelul trun-

chiului (3).

2. RUBEOLA

Exantemul din rubeolă este de tip micromacular, mai puţin eritematos decât cel din rujeolă, de culoarea florilor de piersic (rozpal), nu confluează, nu este pruriginos, apare într-un sigur puseu şi se generalizează în 12 ore (fig. 6 (2)). Deseori erupţia din rubeolă este fugace, dispărând în câteva ore sau putând lipsi cu desăvârşire (3).

Elementul clinic cel mai important în diagnosticul rubeolei este reprezentat de poliadenopatie, prezenţa ei fiind constantă. Ea este generalizată, cu localizare retroauriculară, cervicală posterioară şi suboccipitală - comparată cu un „şirag de mărgele" ce se întinde de la mastoidă până la claviculă. Ea nu supurează, este uşor sensibilă la palpare şi persită 2-3 săptămâni, fiind „primul şi ultimul semn al rubeolei". Tabloul clinic este completat de angina de tip viral, discretă coriză, conjunctivită şi artralgii.

3. MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ (MNI)

În primoinfecţia cu *EBV* poate apărea un exantem maculopapulos asemănător cu cel din rujeolă, dar fără dinamica acestuia, rata de aparţie a acestei erupţii spontane fiind de numai 5-10%. Acest procent creşte la 90% atunci când pacienţii cu MNI au primit ampicilină (fig. 7 - (2)). Diagnosticul de mononucleoză se sprijină pe următoarele elemente: febră, astenie fizică marcată, angina albă, bilaterală (foliculară sau criptică) - fig. 8 (2) - şi adenopatii, uneori importante, cu localizare laterocervicală sau occipitală.. Un element important de subliniat este acela că MNI este singura infecţii virală ce se asociază cu angină albă, restul anginelor virale fiind strict eritematoase.

Prezenţa hepatoslenomegaliei şi a citolizei hepatice întregeşte tabloul clinic de MNI. Hemograma are modificări sugestive: leucocitoză (uneori aspect cu aspect leucemoid), cu limfomonocitoză importantă şi cu prezenţa de limfocite atipice cu aspect limfoblastoid, care poate preta la confuzii cu leucemii acute limfoblastice (4).

De menţionat că simptomatologia din primoinfecţia EBV, cunoscută sub termenul generic de sindrom mononucleozic, poate fi prezentă şi în cursul altor infecţii virale sau bacteriene (tab. II (1)), dar în cursul acestor infecţii din urmă exantemul nu este prezent.

4. EXANTEMUL SUBIT AL SUGARULUI sau A ŞASEA FEBRĂ ERUPTIVĂ A COPILĂRIEI

Agentul etiologic al exantemului subit este *virusul herpetic uman tip 6 (HHV6)*, deşi recent a fost incriminat şi *HHV 7*, care produce un exantem subit-like (5).

Exantemul subit este o febră eruptivă, ce apare la copii între 6 luni şi 3 ani şi evoluează în 2 faze:

- faza preeruptivă - constă în apariţia febrei, însoţită deseori de convulsii. Febra este înaltă 39-40°C, durează în medie 3 zile şi apoi se remite. Convulsiile au fost iniţial interpretate drept convulsii febrile, dar date recente arată faptul că în acestă fază poate apărea o encefalită virală, exprimată clinic prin convulsii.

TABELUL II

Etiologia mononucleozei infecţioase

SINDROMUL MONONUCLEOZIC – etiologie

Infecţii virale	*Infecţii parazitare*	*Infecţii bacteriene*
EBV CMV HIV Rar: VHA, VHB, VHC, adenovirusuri	Toxoplasma gondii	Sifilis secundar Bruceloză Febră tifoidă Rickettsioze Listerioză

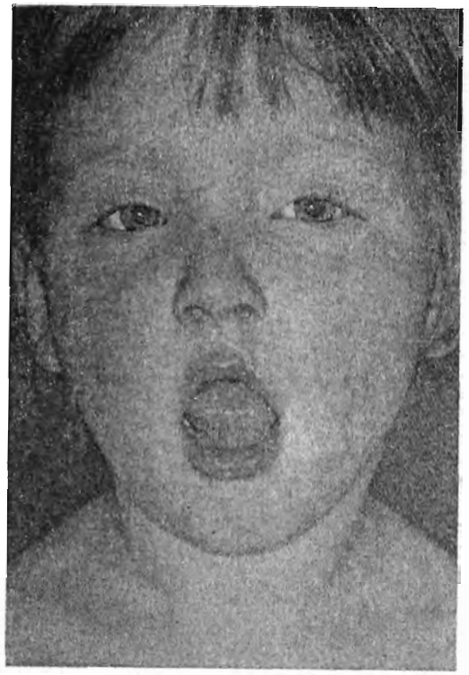


Fig. 1. Rujeolă - facies plâns

Fig. 2. Semn Koplick

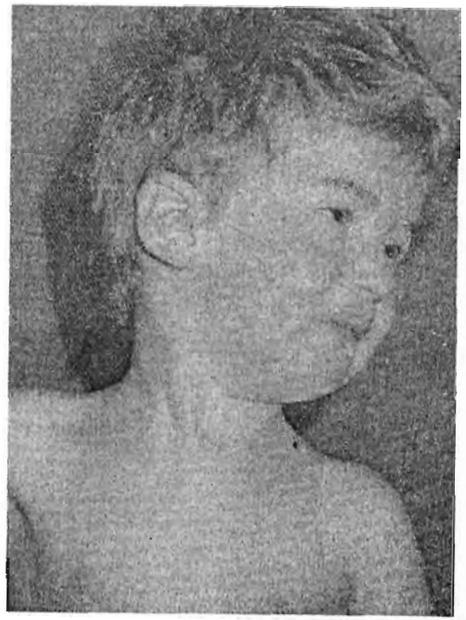


Fig. 3. Rujeolă - ziua 1

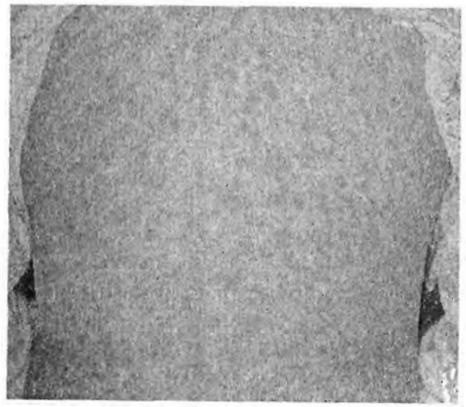


Fig. 4. Rujeolă - ziua 2

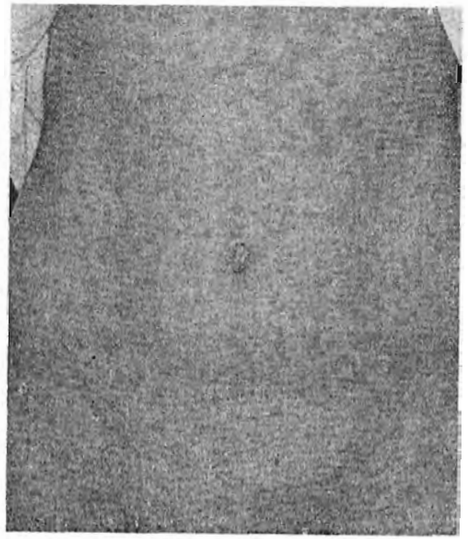


Fig. 5. Rujeolă - ziua 2

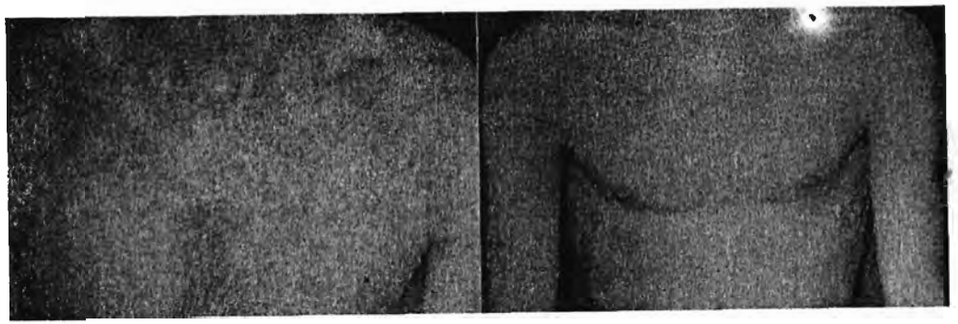


Fig. 6. Rujeolă vs. rubeolă

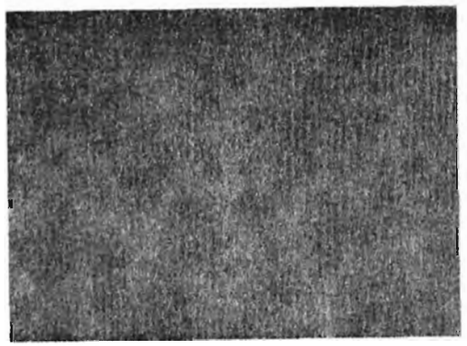


Fig. 7. Mni rash după aminopeniciline

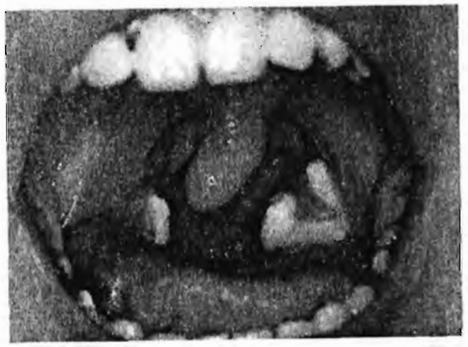


Fig. 8. Angina mni

Fig. 9. Exantemul subit

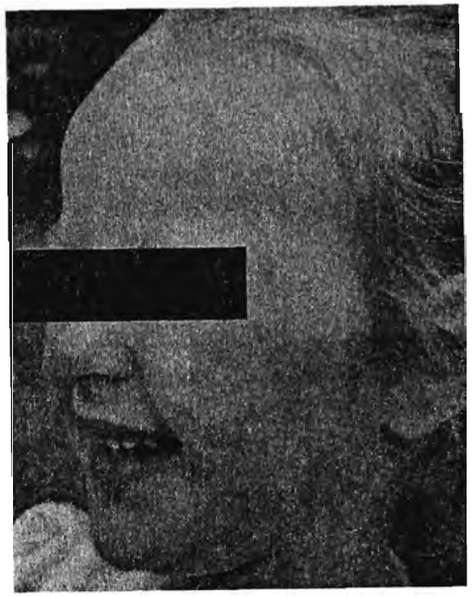


Fig. 10. A cincea maladie

- faza eruptivă constă în apariţia în afebrilitate a unui exantem macular puţin intens, localizat în special pe trunchi şi ceafă, fugace, ce nu persistă mai mult de 12-24 h şi care de cele mai multe ori trece neremarcat (fig. 9 (6)).

5. MEGALERITEMUL EPIDEMIC sau A CINCEA MALADIE

Agentul etiologic al bolii este *Parvovirusul B19*. Megaleritemul epidemic apare la copiii cu vârste între 5-10 ani, sub forma unor epidemii familiale sau şcolare. Se caracterizează printr-o erupţie maculară apărută iniţial la nivelul feţei, ce se extinde în 48h şi la nivelul membrelor. Erupţia este alcătuită din plaje mari eritematose, cu contur neregulat (fig. 10 (2)). Exantemul se remite în aproximativ 12 zile. Starea generală a copilului este nemodificată, iar febra este inconstantă.

La pacienţii imunodeprimaţi infecţia cu Parvovirusul B19 poate induce apariţia unei anemii cronice hipoplastice (3).

6. ENTEROVIROZELE

Enterovirusurile non-poliomielitice, *ECHO* şi *Coxsackie*, pot fi responsabile de apariţia unui exantem febril macular discret, ce survine sub forma unor mici epidemii estivale. Erupţia se însoţeste deseori de un catar respirator sau digestiv, cefalee şi mialgii. Alteori tabloul este de meningită acută limfocitară însoţită de exantem (3).

Serotipurile virale reponsabile de apariţia exantemului sunt Echo 1-9, 11, 14, 16, 18, 19, 25, 30 şi Coxsackie B 1-6. Trebuie precizat faptul că numai după aspectul rashului nu se poate stabili tipul de enterovirus care a determinat infecţia.

7. PRIMOINFECŢIA HIV

În primoinfecţia HIV simptomatică (sdr. retroviral acut), în 70% cazuri poate apărea un exantem maculopapulos, pe trunchi, faţă şi gât, ce poate dura 10 zile (3). El se însoţeşte de alte simptome precum: febră, mialgii, ulceraţii bucale şi/sau genitale, adenopatii, diaree şi meningită. Erupţia din primoinfecţia HIV poate îmbrăca mai multe aspecte: aspect rozeoliform (fig. 11 (7)), mononucleozic-like (fig. 12 (7)).

Serologia HIV este adesea negativă în acest stadiu şi diagnosticul se stabileşte prin determinarea antigenului p24 sau a viremiei HIV. Important de menţionat este faptul că atunci când avem o erupţie atipică, de etiologie neprecizată, trebuie recomandată efectuarea serologiei HIV.

8. CAUZE RARE

Alţi agenţi etiologici virali, mai puţin frecvenţi, care determină apariţia unui exantem maculopapulos sunt: virusul hepatitic tip B (VHB), adenovirusurile (tipurile 1, 2, 3, 4 şi 7), virusurile gripale, paramixovirusul tip 3 şi arbovirusurile (1).

VHB care produce la copii între 2-6 ani sindromul Giannotti Crosti sau acrodermatita eritematopapuloasă. Acest sindrom este caracterizat prin apariţia unei erupţii maculopapuloase cu elemente mari, localizată pe faţă şi membre (fig. 13 (8)). Erupţia se însoţeşte de poliadenopatie, hepatosplenomegalie şi citoliză hepatică anicterică. Stare generală a copilului nu este modificată, iar evoluţia este favorabilă în aproximativ 2-3 săptămîni (1).

B. ETIOLOGIA BACTERIANĂ

1. SCARLATINA ŞI ŞOCUL TOXIC STREPTOCOCIC

Diagnosticul de scarlatină este unul clinic, susţinut însă şi de argumente epidemiologice. Elementele pe baza cărora se stabileşte diagnosticul sunt:

- vârsta între 4-9 ani;
- angina acută streptococică eritematoasă sau eritematopultacee, ce apare cu 1-2 zile anterior erupţiei (fig. 14 (9));
- exantemul tipic din scarlatină este micromaculopapulos, eritematos, nu lasă zone de piele sănătoasă ca în rujeolă sau rubeolă (fig. 15 (9)). Pielea este aspră la pipăit şi în absenţa tratamentului antibiotic trece printr-un stadiu de descuamare. Exantemul apare într-un singur puseu şi este

localizat predominant pe trunchi, abdomen şi faţa internă a membrelor respectînd faţa, palmele şi plantele. Actualmente din cauza tratmentului precoce cu antibiotice exantemul din scarlatina este atipic, deseori lipsind fondul eritematos difuz, rămânînd vizibil numai aspectul aspru al pielii;

- faciesul Filatov sau faciesul „pălmuit";
- semnul Grozovici-Pastia constă în apariţia unor linii orizontale echimotice la nivelul pliurilor de flexie cutanate (fig. 16 (9));
- ciclul lingual – semn constant în scarlatină, chiar în absenţa exantemului; constă într-o glosită cu evoluţie ciclică, pe parcursul a 14 zile. Limba este intens saburală, albă, la începutul ciclului şi poartă numele de „limbă de porţelan", urmează etapa de „limbă fragă" sau „zmeurie" (fig. 17 (9)), când este complet descuamată, papilele gustative fiind proeminente la suprafaţa limbii. Ulterior limba se reepitelizează, purtând numele de „limbă lăcuită".

Un exantem similar cu cel din scarlatină apare şi în sindromul de şoc toxic streptococic. Acest sindrom este determinat de streptococul betahemolitic de grup A şi foarte rar de streptococi de grup G sau C. Punctul de plecare este o infecţie cutanată sau subcutanată, în cele mai multe cazuri. Semnele de şoc pot apărea în 24-72h de la debutul infecţiei. Pe lângă febră, hipotensiune, alterarea stării de conştienţă (care predomină în tabloul clinic), poate apărea un exantem scarlatiniform, care iniţial este localizat în jurul porţii de intrare, iar ulterior se generalizează şi are tendinţă la descuamare (1).

2. SINDROMUL DE ŞOC TOXIC STAFILOCOCIC

Sindromul a fost descris la începutul anilor 1980 şi este determinat de o toxină stafilococică, numită TSST-1. Din punct de vedere clinic se caracterizează prin febră înaltă (>39°C), în platou, hipotensiune şi un exantem scarlatiniform generalizat (fig. 18 (8)), urmat la 7-14 zile de la debut de o descuamare intensă la nivelul extremităţilor. Tabloul clinic este completat de o afectare multiviscerală:

- afectare a mucoaselor: hiperemie conjunctivală, faringită, glosită, vaginită exudativă;
- afectare digestivă: vărsături, diaree apoasă, dureri abdominale, pancreatită acută;
- afectare hepatică: icter cu sau fără sindrom de citoliză hepatică;
- afecatre renală: nefropatie tubulointerstiţială acută;
- afectare respiratorie: edem pulmonar lezional cu detresă repiratorie acută;
- afectare cardio-vasculară: miocardită, sindrom hemoragipar;
- afectare neurologică: convulsii, comă;
- afecatre musculară: mialgii;
- poliadenopatii superficiale (1).

Conduita terapeutică constă în antibioterapie, tratament suportiv şi simptomatic. Videcarea se obţine în circa 8-10 zile de la iniţierea tratamentului.

Există şi o formă minoră de şoc toxic stafilococic. Acesta se caracterizează printr-un debut brusc cu hipertermie, însoţită de cefalee, greaţă, dureri abdominale şi un exantem scarlatiniform. Erupţia apare iniţial în jurul focarului primar de infecţie şi ulterior se generalizează, fiind urmată, în mod constant, la 6-7 zile de la debut de descuamare (1).

3. FEBRA BUTONOASĂ

Agentul etiologic al febrei butonoase este *Rickettsia conorii*. Elementele caracteristice bolii în perioada de stare sunt febră, erupţia congestivă (fig. 19 (9)) şi o leziune la poarta de intrare numită „escara neagră" (fig. 20 (9)). Erupţia din febra butonoasă este maculopapuloasă, generalizată, afectînd şi palmele şi plantele. Uneori, erupţia poate fi purpurică – în special la nivelul membrelor inferioare şi reprezintă un element de gravitate.

4. SIFILISUL SECUNDAR

Sifilisul secundar apare la aproximativ 2 luni de la contactul infectant. Erupţia este

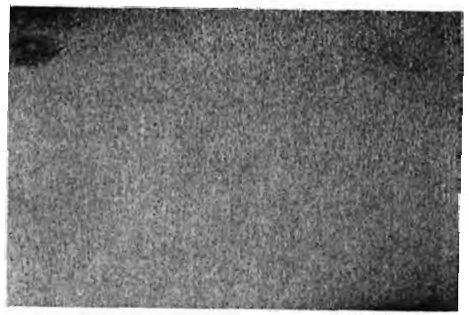


Fig. 11. HIV roseoliform

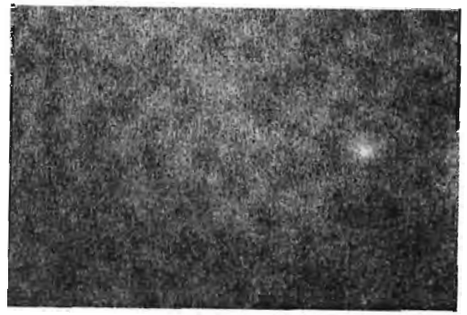


Fig. 12. HIV mni-like

Fig. 13. Sdr. Gianotti Crosti

Fig. 14. Angina SH

Fig. 15. Exantem scarlatină

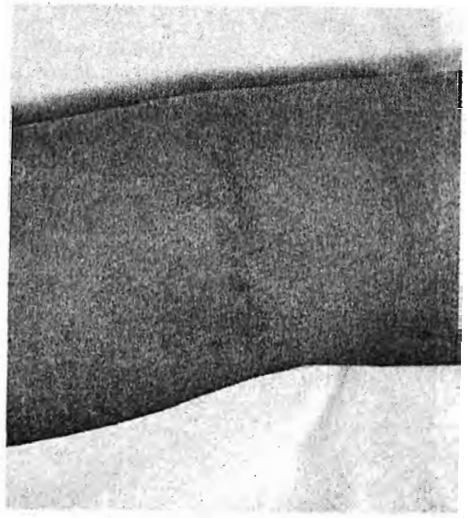


Fig. 16. Semn Grozovici Pastia

Fig. 17. Limbă zmeurie

Fig. 18. Sdr. de şoc toxic stafilococic

Fig. 19. Febră butonoasă

Fig. 20. Escară neagră

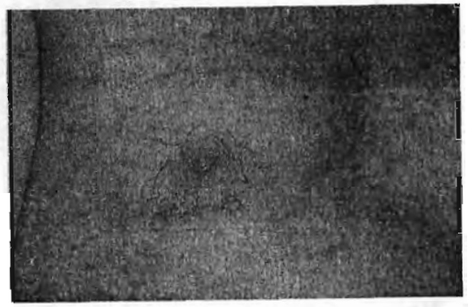


Fig. 21. Roseole sifilitice

Fig. 22. Sifilide

extrem de polimorfă, motiv pentru care este cunoscută sub numele de "marea capcană". Ea evoluează în 2 faze: precoce şi tardivă.

• faza precoce sau *rozeola sifilitică* - afectează în special trunchiul şi constă în macule cu diametrul de 3-10 mm. Leziunile sunt nepruriginoase, cu culoare roz-pal şi sunt separate între ele prin zone de piele sănătoasă (fig. 21 (10)). Elemetele dispar în 1-2 luni fără descuamare sau pigmentare.

• faza tardivă constă în apariţia *sifilidelor* - papule scuamoase, intens eritematoase, cu baza indurată şi diametru de 3-5mm (fig. 22 (10)). Sunt localizate de obicei la nivelul trunchiului. Localizarea palmară şi plantară este clasică, dar inconstantă. Sifilidele sunt foarte contagioase, mai ales când sunt localizate în regiunea perineală sau genitală sau atunci când sunt erozive.

C. EXANTEMUL FEBRIL DE ETIOLOGIE NONINFECŢIOASĂ

1. BOALA KAWASAKI (BK)

BK are o etiologie încă neprecizată, deşi recent a fost incriminat un coronavirus. Boala afectează mai ales copiii mici, apărând uneori sub forma unor mici epidemii în sezonul rece.

Evoluţia bolii se poate împărţi în 3 faze:

• *faza iniţială* - se caracterizează prin: febră care persistă mai mult de 7 zile, hiperemie conjunctivală, enantem bucofaringian, cheilită, glosită, edem indurat la nivelul extremităţilor, eritem violaceu palmoplantar, exantem maculopapulos la nivelul trunchiului (fig. 23 (11)), adenopatii laterocervicale, pot apărea şi afectări multiviscerale: diaree, dureri abdominale, otită, uveită, paralizii de nervi cranieni, meningită limfocitară, piurie sterilă, sindrom hemolitic-uremic, icter moderat etc.

În boala Kawasaki apar nişte modificări biologice sugestive: sindrom inflamator important, anemie, leucocitoză ($30.000/mm^3$) cu neutrofilie şi mai ales trombocitoză $> 1.000.000/mm^3$.

• *faza tardivă* (între zilele 15-25) - se caracterizează prin: apatiţia descuamării la extremităţi, „în deget de mănuşă", apariţia artralgiilor sau artritelor la nivelul articulaţiilor mari, apariţia afectării cardiace, ce constă în pericardită, miocardită (20%) sau afectare coronariană (anevrismul sau stenoza) şi agravează prognosticul vital. Afectarea coronariană stă la baza morţii subite (1-2% din cazuri) survenită la un copil aparent vindecat, aflat în ziua 28-31 de boală. Complicaţiile cardiace sunt mai frecvente la sugar, factorii de prognostic negativ fiind: persistenţa febrei şi erupţiei, VSH-ul mult crescut şi trombocitoza importantă.

• *faza de convalescenţă* - poate dura între 3-6 săptămâni şi este caracterizată prin dispariţia sindromului inflamator.

Tratamentul constă din administrarea intravenoasă de imunoglobuline polivalente, în doză de 1 g/kg/zi, timp de 2 zile şi aspirină, 30-50 mg/kg/zi, timp de 14 zile. Boala Kawasaki este o urgenţă medicală. Promptitudinea cu care se stabileşte diagnosticul şi se iniţiază tratamentul influenţează prognosticul şi permite scăderea riscului de apariţie a anevrismului coronarian.

2. EXANTEMUL MEDICAMENTOS

Toxidermia reprezintă un efect advers cutanat al medicamentelor şi are o expresie clinică polimorfă, uneori putîndu-se exprima sub forma unui exantem, greu de diferenţiat de exantemul de alte etiologii. Medicamentele care determină cel mai frecvent toxidermie sunt: beta-lactaminele, sulfamidele, AINS, antiepilepticele. Anamenza trebuie condusă în aşa fel încât să poată fi identificat medicamentul reponsabil (1).

Erupţia poate fi vizibilă începând cu prima zi de tratament, dar şi mult mai târziu. A fost descrisă o erupţie în a 9-a zi de tratament în special după peniciline. Pruritul este inconstant şi poate orienta diagnosticul. Simptomatologia se remite rapid la întreruperea tratamentului, cu excepţia situaţiei în care medicamentul era cu

eliberare prelungită.

Erupţiile induse de aminopeniciline sunt mai frecvente în cursul afecţiunilor virale (EBV, CMV, HIV), leucemiilor limfocitare şi tratamentelor cu allopurinol.

II. EXANTEMUL VEZICULOPUSTULOS

Exantemul veziculopustulos, reprezintă o erupţie difuză veziculoasă, care devine ulterior pustuloasă, fiind în marea majoritate a cazurile de etiologie infecţioasă.

A. ETIOLOGIA VIRALĂ

1. VARICELA ŞI HERPESUL ZOSTER

Varicela este „prototipul" exantemului febril veziculos (fig. 24 (9)). Erupţia din varicelă debutează iniţial sub formă de *macule eritematoase*, care devin *papule*, extrem de pruriginoase, iar în 24h se transformă în *vezicule*. Veziculele au conţinut lichidian transparent, având aspect de „picătură de rouă", înconjurată de un fin lizereu eritematos. În circa 48h conţinutul veziculelor devine tulbure, fapt care marchează trasformarea în *pseudopustule*. Ulterior pseudopustulele se usucă şi apar *crustele*. Acestea din urmă cad după a 10-a zi de la debutul erupţiei.

Erupţia survine în mai multe valuri, astfel încât elemetele eruptive se vor găsi în diferite stadii de evoluţie. Erupţie este generalizată, interesînd şi pielea păroasă a capului şi este intens prupriginoasă. Exantemul din varicelă se însoţeşte de febră moderată (38°C) şi de o micropoliadenopatie laterocervicală. De menţionat că fiecare val eruptiv este însoţit de o nouă ascensiune termică. La pacientul imunocompetent vindecarea spontană survine în 10-15 zile (5).

Herpesul zoster reprezintă expresia clinică a reactivării virusului varicelo-zosterian (VZV). Se caracterizează printr-o erupţie veziculoasă dureroasă, unilaterală, apărută la nivelul a 1-2 dermatoame dependente de rădăcina ganglionului senzitiv în care s-a produs reactivarea virală, fără să depăşească linia mediană. Erupţia constă în vezicule dispuse în buchete, ce pot ulterior conflua transformîndu-se în bule policiclice. În ziua a 5-a de la debutul erupţiei, veziculele se transformă în pseudopustule şi ulterior în cruste. În ziua a 10-a crustele cad, lăsînd în urmă o cicatrice depigmentată.

Localizarea cea mai frecvetă a erupţiei este cea toracică, dar pot fi afectate şi dermatoame dependente de nervii cranieni senzitivi: herpes zoster oftalmic, herpes zoster Ramsay-Hunt etc. Herpesul zoster oftalmic (fig. 25 (9)) apare atunci când este afectată ramura oftalmică a nervului trigemen, iar riscul de complicaţii oftalmice (keratită) este mare în special atunci când este implicată ramura nazală externă, erupţia întinzându-se până la vârful nasului. Herpesul zoster Ramsay-Hunt apare atunci când reactivarea VZV se produce la nivelul ganglionului geniculat, care va comprima nervul facial în canalul osos al osului temporal. De aceea, în afară de erupţia localizată la nivelul timpanului, conductului auditiv extern şi pavilionului urechii (fig. 26 (9)) apare şi o paralizie facială periferică, homolaterală (fig. 27 (9)).

În caz de imunodepresie severă (post-transplant, boli hematologice maligne) herpesul zoster poate îmbrăca forme severe, ulceronecrotice şi hemoragice. La pacienţii cu infecţie HIV, care au $CD_4 > 200$, herpesul zoster poate îmbrăca forme atipice, verucoase, hiperkeratozice, cu evoluţie lentă (5).

2. HERPES CUTANAT DISEMINAT - ECZEMA HERPETICUM

Eczema herpeticum reprezintă suprainfecţia leziunilor cutanate erozive de dermatită atopică cu virus herpetic (fig. 28 (2)).

3. SINDROMUL MÂNĂ-PICIOR-GURĂ

Agentul etiologic al sindromului mână-picior-gură este virusul *Coxsackie A16*. El apare la copiii mici, în mici epidemii sau sporadic şi se caracterizează printr-o erupţie veziculo-aftoasă la nivelul cavităţii bu-

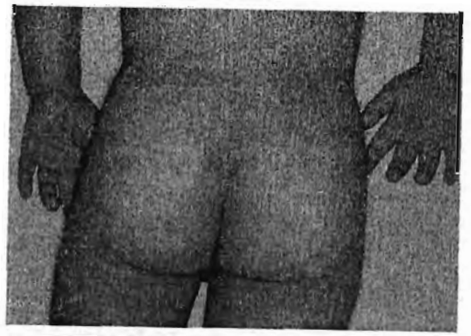


Fig. 23. Boala Kawasaki

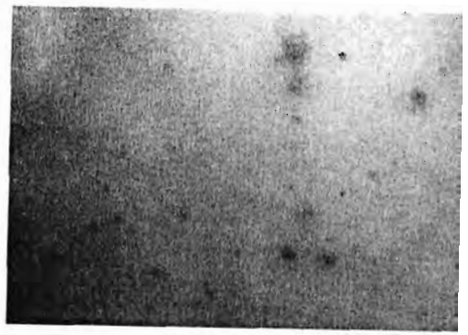


Fig. 24. Varicela

Fig. 25. Zoster oftalmic

Fig. 26. Zoster Ramsey Hunt - paralizie facială

Fig. 27. Zoster Ramsey Hunt - paralizie facială

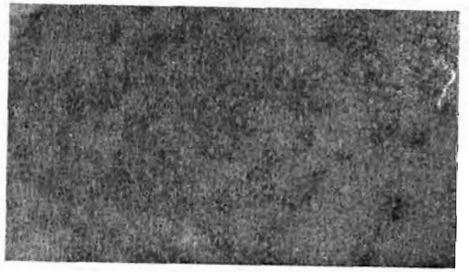


Fig. 28. Eczema herpeticum

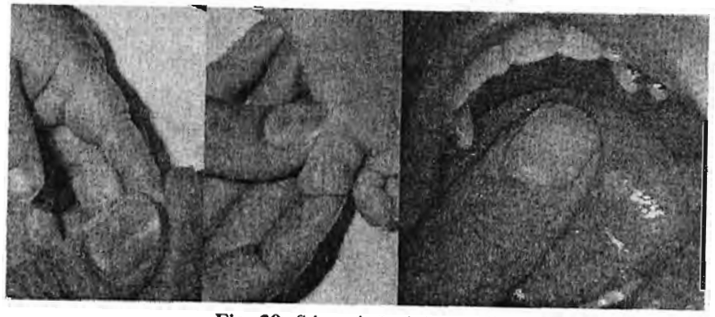


Fig. 29. Sdr. mână-picior-gură

Fig. 30. Variola

Fig. 32. Eritem polimorf

Fig. 33. Sdr. Steven-Johnson

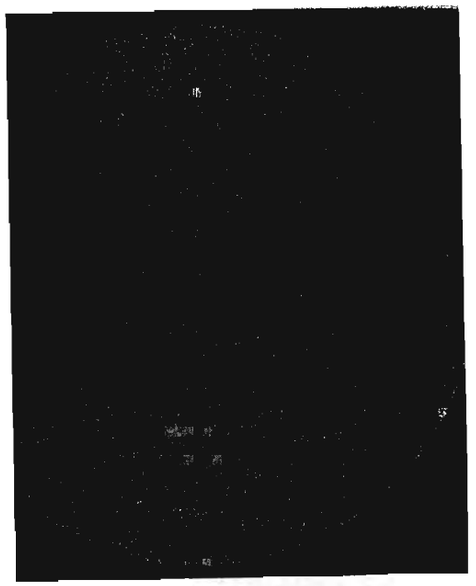


Fig. 31. Eritem polimorf - leziune în cocardă

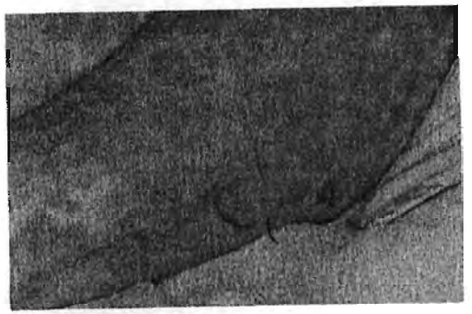


Fig. 34. Sdr. Lyell

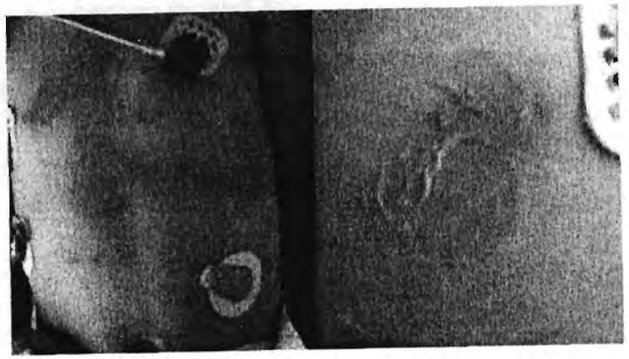


Fig. 35. Stafilococia exfoliantă

cale, mâinilor şi picioarelor (fig. 29 (2)), pe faţa palmoplantară, în afebrilitate. Boala are o evoluţie benignă, cu vindecare spontană în 3-6 zile.

4. VARIOLA

Variola a fost declarată eradicată de către OMS în anul 1980, ultimul caz de variolă înregistrându-se în Somalia, în 1977. Ea revine în actualitate în contextul bioterorismului (3).

Variola se caracterizează printr-o erupţie iniţial maculopapuloasă, ulterior veziculopustuloasă, neruriginoasă (fig. 30 (9)). Spre deosebire de varicelă, variola debutează la nivelul feţei şi se generalizează în 24h. Evoluţia elementelor eruptive este sincronă, erupţia apărînd într-un singur val, spre deosebire de varicelă.

B. ETIOLOGIA BACTERIANĂ

1. FOLICULITA STAFILOCOCICĂ GENERALIZATĂ

Reprezintă o infecţie de origine stafilococică a foliculului pilos şi în rare cazuri infecţia se generalizează şi are aspect de foliculită pustuloasă.

2. BACTERIEMIA MENINGOGOCICĂ

În cursul bacteriemiei meningococice în 75% din cazuri pot apărea erupţii purpurice veziculopustuloase sau chiar hemoragice, diseminate. Exantemul se asociază cu febră, frisoane, artralgii şi mialgii.

III. EXANTEMUL BULOS

Exantemul bulos este foarte rar de etiologie infecţioasă, spre deosebire de exantemul maculopapulos şi veziculopustulos.

1. ERITEMUL POLIMORF (EP)

Eritemul polimorf este considerat recent o afecţiune postherpetică, dar poate avea şi alte etiologii infecţioase (Mycoplasma pn., Chlamydia pn.). Deseori eritemul polimorf este postmedicamentos. EP îmbracă mai multe forme - de la macular, maculopapulos, la veziculobulos sau bulos (1).

Leziunea carcteristică este elementul „în cocardă" (fig. 31 (10)), cu centrul leziunii mai pal şi cu un dublu contur eritematos. Numărul elementelor poate varia de la 3-4 la sute de elemente, uneori confluente (fig. 32 (9)). Formele de EP bulos sunt reprezentate de sindromul Steven-Johnson şi sindromul Lyell. Aceste 2 entităţi au o gravitate deosebită, putînd fi letale.

Sindromul Stevens-Johnson constă în decolare cutanată ce afectează mai puţin de 10% din suprafaţa corporală (fig. 33 (8)), în timp ce sindromul Lyell (fig. 34 (10)) se asociază cu o decolarea cutanată ce afectează > 30% din suprafaţa corporală.

Prezenţa de bule în cursul unui exantem medicamentos este considerat un semn de gravitate şi contraindică utilizarea acelui medicament în viitor. Mortalitate este de aproximativ 10-30% (1).

2. STAPHYLOCOCCAL SCALED SKIN SYNDROME (SSS) / STAFILOCOCIA EXFOLIANTĂ

Stafilococia exfoliantă sau sindromul Ritter sau „sindromul copilului opărit" reprezintă o dermatită exfoliantă a nou-născutului, ce urmează unei infecţii benigne stafilococice. Acest sindrom se datorează unei toxine produsă de anumite tipuri de stafilococi. SSS afectează în special nou-născuţii şi copiii < 5 ani şi foarte rar apare la adulţii imunocompromişi (1).

Debutul afecţiunii este brutal cu hipertermie şi erupţie scarlatiniformă în jurul pliurilor de flexie . Ulterior în 1-2 zile apare exfolierea, ce se produce în jurul pliurilor de flexie, periorificial şi pe zonele de extensie. Se formează bule de dimensiuni mari, ce conţin un lichid serocitrin, de unde se poate pune în evidenţă stafilococul, hemoculturile fiind sterile. În continuare bulele se rup, lăsînd în urmă zone mari erozive (fig. 35 (12)).

Există şi o formă minoră de stafilococie exfoliantă ce poartă numele de impetigo bulos. Bulele care se formează sunt în număr şi cu dimensiuni variabile, fiind localizate predominant la nivelul membrelor.

Evoluţia bulelor este spre „rupere", în circa 7-10 zile, ulterior se vindecă lăsînd în urmă o cicatrice fină, depigmentată. Spre deosebire de forma majoră a SSS, în impetigo bulos starea generală a pacientului este puţin modificată (1).

Exantemul febril este o entitate clinică polimorfă din punct de vedere clinic şi etiologic şi ridică numeroase probleme de diagnostic şi tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Pilly E. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. Paris : Vivactis Plus, 2006.
2. Emond RTD, Rowland HAK. *The Miles Color Atlas of Infectious Diseases*. Londra : Wolf Medical Publications Ltd, 1987.
3. Knipe DM, Howly PM. *Fields Virology*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business, 2007.
4. Tselis A, Jenson HB. *Epsein-Barr Virus*. New York : Taylor & Francis Group, 2006.
5. Aramă V, Streinu Cercel A. *Infecţii cu Herpesvirusuri*. Bucureşti : Ed. Infomedica, 2002.
6. Yamanishi K. Human Herpesvirus 6 and 7 infection. *Herpes* 1995 ; 2 (3). : 68-76.
7. Dolivo M, Decazes J-M. *Atlas Peau & VIH*. Paris : Editions de l'Interligne, 1995.
8. Derm Atlas. http : //dermatlas.med.jhmi.edu/derm/
9. Chiotan M. *Colecţie personală poze*
10. Lachapelle J-M, Tennstedt D, Marot L. *Atlas on Dermatology*. Brussels : UBC Pharma, 1994.
11. Emond RTD, Rowland HAK. *Diagnostic Picture Tests in Infectious Diseases*. Basel : Wolf Medical Publications Ltd, 1990.
12. Verdier I, Lina G, Gillet Y, Vandenesch F. http : //www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html

NOUTĂŢI

TERAPIA REGENERATIVĂ - O MODALITATE REUŞITĂ DE MANAGEMENT ÎN PARODONTITA AGRESIVĂ

Studiul realizat de un grup de cercetători germani prezintă un nou tratament pentru parodontitele agresive localizate. Acesta constă în efectuarea terapiei chirurgicale (tehnica de prezervare a papilei) în combinaţie cu utilizarea de derivate din matricea proteică a smalţului şi derivate de sticlă bioactivă. În studiu a fost inclusă o pacientă de 19 ani diagnosticată cu parodontită agresivă localizată, cele opt defecte intraosoase fiind tratate prin metoda chirurgicală de prezervare a papilei şi prin aplicarea de derivate din matricea proteică a smalţului sau derivate din matricea proteică a smalţului în combinaţie cu sticlă bioactivă. Profunzimea pungilor parodontale, recesiunea gingivală şi nivelul ataşamentului au fost măsurate iniţial, la debutul studiului, şi ulterior, la 6, 12 luni, 2 şi 3 ani după efectuarea terapiei amintite. Rezultatele studiului au demonstrat că după 3 ani, în cazul situsurilor tratate cu derivaţi din matricea proteică a smalţului s-a înregistrat o îmbunătăţire a nivelului de ataşament de la 8,3 ± 3,2 mm la 4,0 ± 3,6 mm ($P < 0,39$), iar în cazul situsurilor tratate cu derivate din matricea proteică a smalţului combinate cu sticlă bioactivă s-a constatat o ameliorare a ataşamentului de la 8,6 ± 2,4mm la 3,7 ± 0,8mm ($P < 0,001$). Rezultatele obţinute arată că aplicaţiile de proteine din matricea smalţului cu sau fără adaos de sticlă bioactivă pot fi utilizate cu succes în terapia defectelor intraosoase la pacienţii diagnosticaţi cu parodontită agresivă (Miliauskaite A, Selimovic D, Hannig M. Successful management of aggressive periodontitis by regenerative therapy : a 3-year follow-up case report. *J Periodontol* 2007 ; 78 (10) : 2043-2050).

Irina Grădinaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

PUNCŢIA PERCUTANĂ DIAGNOSTICĂ GHIDATĂ RADIO-IMAGISTIC

D. Negru, Corina Ursulescu, V. Fotea
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Radiologie

IMAGE-GUIDED PERCUTANEOUS DIAGNOSTIC PUNCTURE (Abstract) : Percutaneous aspiration and biopsy have an increasing diagnostic role. Ultrasound and CT are the imaging methods most frequently used for guiding, but fluoroscopy and MRI are also considered. The paper reviews the indications, contraindications, method of ultrasound-guided and CT-guided punctures, and the results of needle aspiration and biopsy for cerebral, head and neck, thoracic, abdominal and musculoskeletal lesions. **Key words** : ULTRASOUND, CT, PERCUTANEOUS PUNCTURE, BIOPSY

Procedeele percutane ghidate radio-imagistic s-au dezvoltat progresiv în ultimele trei decenii, astăzi fiind unanim acceptate în practica medicală curentă şi considerate simple, sigure şi cu o acurateţe deosebită.

Puncţia percutană diagnostică (PPD) ghidată radio-imagistic are o rată de succes de 30-97%, conform datelor din literatura de specialitate, funcţie de localizarea, mărimea şi tipul histopatologic al leziunii. Complicaţiile sunt rare şi de mică importanţă, acesta fiind unul din motivele pentru care puncţia percutană diagnostică înlocuieşte din ce în ce mai frecvent explorarea chirurgicală sau laparoscopică în diagnosticul diferitelor leziuni indiferent de localizarea lor.

METODE DE GHIDARE A PUNCŢIEI PERCUTANE : AVANTAJE ŞI DEZAVANTAJE

Puncţia percutană diagnostică poate fi ghidată :

- fluoroscopic
- ecografic
- prin tomografie computerizată
- prin rezonanţă magnetică

Prima puncţie cu ac fin ghidată fluoroscopic a fost raportată în anul 1930 (1).

Fluoroscopia este o metodă utilă în ghidajul puncţiei percutane fiind ieftină şi cu adresabilitate crescută.

Dezavantajele constau în rezoluţia de contrast scăzută şi vizualizarea structurilor în doar două dimensiuni.

Fluoroscopia poate fi utilizată ca metodă de ghidaj a PPD în leziunile superficiale localizate la nivelul plămânului şi osului sau în cazul abceselor cu conţinut gazos.

Ecografia este metoda cea mai frecvent utilizată pentru ghidajul puncţiei percutane. Primele sonde de ecografie utilizate pentru ghidarea PPD au fost realizate în anul 1972 de către Goldberg şi Holm (1) şi conţineau un orificiu central prin care un ac special era introdus pentru aspiraţie sau biopsie.

Dezvoltarea tehnică impresionantă din ultimii ani a condus la apariţia unor ecografe ultraperformante cu rezoluţie înaltă şi posibilitatea explorării în timp real. În acelaşi timp au fost create dispozitive noi ce sunt ataşate transductorilor şi care permit vizualizarea foarte clară a acului de puncţie în timpul procedurii. Aria de aplicabilitate a PPD ghidată ecografic a crescut foarte

mult, iar noile sonde permit inclusiv biopsia transvaginală sau cea transrectală sau transperineală a prostatei.

Avantajele ecografiei ca metodă de ghidare a PPD sunt:

- timpul scurt de examinare
- vizualizarea şi controlul acului în timp real
- posibilitatea efectuării puncţiei percutane la patul bolnavului (aparate portabile)
- cost redus.

Dezavantajele ecografiei sunt reprezentate de imposibilitatea explorării structurilor osoase şi a structurilor ce conţin aer sau gaz. În consecinţă PPD ghidată ecografic este dificil de efectuat la nivelul toracelui (excepţie fac leziunile care au contact cu peretele toracic sau pleura parietală), craniului, între ansele intestinale şi, uneori, a pelvisului. De asemenea există limite ale examinării ecografice la bolnavii operaţi recent (cicatrice, tuburi de dren).

Tomografia computerizată (CT) a fost utilizată prima dată în ghidarea unei puncţii percutane diagnostice în anul 1976 (2). Astăzi, metoda joacă un rol central în biopsia percutană şi drenajul abceselor sau a diferitelor colecţii fluide.

CT are o rezoluţie de densitate excelentă, ceea ce permite localizarea precisă a maselor focale şi a colecţiilor fluide. Structurile vitale adiacente sunt uşor de recunoscut astfel încât planificarea căii de acces către leziune le poate evita. Administrarea de contrast intravenos permite, în plus, vizualizarea vaselor sanguine şi a tipului vascularizaţiei masei ce urmează a fi biopsiate. Opacifierea anselor intestinale cu contrast administrat oral facilitează diagnosticul diferenţial cu abcese sau cavităţi localizate între anse.

Un mare avantaj al CT îl constituie abilitatea de a localiza vârful acului de puncţie, ce permite biopsierea sau aspiraţia unor structuri de mici dimensiuni cu deosebită acurateţe şi risc redus de complicaţii (3). Nu în ultimul rând, CT vizualizează cu uşurinţă structurile osoase şi cele care conţin gaz. Cicatricile postoperatorii şi tuburile de dren nu reprezintă limitări ale metodei.

Tomografia computerizată ca orice metodă imagistică are şi dezavantaje:

- este o metodă relativ scumpă
- nu operează în timp real (fluoroscopia CT nu a intrat încă în practica medicală curentă)
- procedurile intervenţionale CT ghidate sunt consumatoare de timp.

Aportul cel mai important al CT ca metodă de ghidare a procedurilor intervenţionale este în cazul leziunilor localizate în mediastin, retroperitoneu şi pelvis.

Rezonanţa magnetică este o metodă ce poate fi folosită cu succes în ghidarea procedurilor intervenţionale datorită abilităţii de examinare a pacientului în toate planurile de secţiune şi a contrastului tisular excelent.

Pentru a avea un abord facil al pacientului în timpul procedurilor intervenţionale au fost construite aparate de rezonanţă magnetică cu "magnet deschis". De asemenea, au fost realizate instrumente speciale pentru biopsie care să nu interfereze cu câmpul magnetic aplicat.

Primele biopsii ghidate prin rezonanţă magnetică datează din anul 1993, iar astăzi metoda este considerată de primă intenţie în ghidarea biopsiilor la nivel encefalic (4). Literatura de specialitate citează şi biopsii ghidate RM la nivelul gâtului, abdomenului, pelvisului şi sânilor.

Principala limitare a metodei este reprezentată de costurile mari atât ale aparaturii cât şi ale instrumentarului folosit.

INDICAŢII

Puncţia percutană ghidată radio-imagistic reprezintă tehnica prin care, cu ajutorul unor ace speciale, sunt recoltate celule, mici cantităţi de ţesut sau fluid dintr-o leziune solidă sau fluidă şi care apoi sunt examinate

citologic şi/sau bacteriologic/biochimic.

Puncţia percutană poate fi deci clasificată în:

- puncţie aspiraţie
- puncţie biopsie
- puncţie evacuatorie.

Această tehnică poate fi folosită atât în scop diagnostic cât şi terapeutic.

Biopsia percutană este indicată în scop diagnostic pentru a determina dacă o masă:

a. este primitiv neoplazică sau inflamatorie

b. reprezintă boală metastatică, o a doua tumoră primitivă malignă sau dacă este o entitate benignă la un bolnav neoplazic cunoscut

c. reprezintă ţesut rezidual viabil sau ţesut necrotic.

Puncţia percutană este indicată în scop terapeutic pentru evacuarea unei colecţii fluide indiferent dacă este suprainfectată sau nu, mai ales la bolnavii cu risc chirurgical crescut.

Algoritmul de alegere a metodei de ghidaj depinde de aparatura existentă în departamentul de radiologie, de experienţa medicului radiolog ce practică tehnica puncţiei percutane şi trebuie să fie în directă corelaţie cu raportul cost-eficienţă.

Literatura de specialitate indică folosirea metodelor radio-imagistice de ghidare a unei puncţii percutane astfel (5,6,7):

- fluoroscopia – pentru leziuni superficiale uşor vizibile pe radiografie (de exemplu leziuni pulmonare, leziuni osoase, cavităţi abcedate pline cu gaz)
- ecografia – în orice situaţie în care leziunea este vizibilă ecografic şi când calea de acces este scurtă şi sigură
- CT – în leziuni mediastinale, pulmonare profunde, retroperitoneale, pelvine
- RM – în leziuni cerebrale.

În departamentul nostru folosim cel mai frecvent ecografia ca metodă de ghidare a puncţiei percutane. Tomografia computerizată o folosim în situaţiile în care ghidajul fluoroscopic sau ecografic nu este satisfăcător şi în următoarele situaţii particulare:

a. când diametrul unei mase sau a unei colecţii este mai mic de 3 cm

b. când leziunea este situată în imediata vecinătate a vaselor mari

c. când leziunile intraabdominale sunt înconjurate de anse intestinale.

În ceea ce priveşte rezonanţa magnetică încă nu avem un magnet deschis şi nici instrumentarul aferent.

CONTRAINDICAŢII

Există puţine contraindicaţii în realizarea unei puncţii percutane.

Contraindicaţiile absolute sunt reprezentate de refuzul pacientului, coagulopatii majore şi starea comatoasă.

Insuficienţa cardiacă decompensată, ciroza hepatică şi hepatita cronică (tulburări de coagulare), uremia şi diabetul zaharat decompensat reprezintă contraindicaţii relative. În aceste situaţii puncţia percutană trebuie amânată până la normalizarea constantelor biologice.

PREGĂTIREA PROCEDURII

Pentru a avea o rată de succes cât mai mare, procedura intervenţională trebuie pregătită în detaliu şi comportă următoarele etape:

a. pregătirea bolnavului

b. analiza dosarului clinico-radio-imagistic

c. alegerea metodei şi a instrumentarului.

Pregătirea bolnavului este deosebit de importantă şi constă în:

- obţinerea consimţământului informat (după explicarea metodei, scopului şi utilităţii examenului, accidentelor şi incidentelor posibile)
- anamneza (medicaţie anticoagulantă, sângerări importante la extracţii dentare sau intervenţii chirurgicale anterioare)
- examen clinic (evidenţierea eventua-

lelor hematoame)
- examen biologic (timp de sângerare, timp de protrombină, timp de tromboplastină parţială, uree, creatinină, glicemie, trombocite)
- oprirea alimentaţiei cu 4-6 ore înaintea procedurii
- oprirea tratamentului anticoagulant cu cel puţin 12 ore înaintea procedurii
- premedicaţie - tranchilizant (diazepam) şi premedicaţie specifică în cazul unei alergii la contrast cunoscute (Tavegyl i.v. 1 fiolă + Tagamet i.v. 1 fiolă)
- la copii sub 3 ani şi la pacienţii agitaţi - anestezie generală de scurtă durată, ceea ce impune prezenţa unui medic anestezist.

Analiza dosarului clinico-radio-imagistic este un pas obligatoriu şi are drept scop final alegerea momentului intervenţiei şi a metodei de ghidare a puncţiei percutane. Sunt verificate analizele bolnavului şi întregul dosar al explorărilor radio-imagistice. În acest mod se poate planifica tehnica de intervenţie şi calea optimă de acces la leziune.

TEHNICA

Materiale necesare

Indiferent de metoda de ghidare a unei puncţii percutane, materialele necesare unei asemenea intervenţii sunt: mănuşi sterile, lanţetă, marker pentru piele, linie pentru măsurarea distanţelor, câmpuri sterile, comprese sterile, xilină 1%, betadină, ace sterile (18, 20, 22 gauge), seringi sterile (5, 10, 20 şi eventual 50 ml), ace de puncţie (vor fi descrise mai jos), eprubete pentru analize de biochimie şi pentru antibiogramă, eprubete cu formol (pentru introducerea ţesuturilor recoltate).

Există o mare varietate de *ace folosite pentru puncţii percutane*. Selecţia acelor de puncţie este foarte importantă pentru reuşita procedurii şi depinde de următorii factori:
- mărimea leziunii (o leziunea voluminoasă necesită o cantitate mai mare de ţesut recoltat, implicit ace mai groase - 14-17 gauge diametru)
- tipul vascularizaţiei leziunii (pentru mase hipervascularizate este bine de folosit ace mai subţiri - 18-22 gauge diametru)
- localizarea leziunii şi elementele de vecinătate (dacă leziunea este situată în vecinătatea anselor intestinale, a vaselor mari, a pleurei şi calea de acces este dificilă este de preferat folosirea acelor subţiri).

Nu în ultimul rând alegerea acelor de puncţie se face în funcţie de experienţa examinatorului şi colaborarea cu histopatologul.

Acele de puncţie pot fi clasificate în:
a. ace de aspiraţie
b. ace de aspiraţie modificate
c. ace de biopsie

Acele de aspiraţie sunt cele mai subţiri ace, având un diametru de 20-22 gauge. Sunt utilizate numai pentru recoltarea de celule pentru examen citologic şi, rareori, a unor mici fragmente de ţesut. Cel mai cunoscut ac de aspiraţie este acul Chiba. Aceste ace au avantajul că pot străbate structuri sanguine sau anse intestinale fără a produce complicaţii. Dezavantajul este că sunt foarte flexibile, se îndoaie şi sunt dificil de utilizat pentru leziuni profunde. Totuşi, utilizarea acelor Chiba este în general foarte fiabilă, rata de succes variind între 80 şi 100% conform datelor din literatură (8,9,10).

Acele de aspiraţie modificate combină siguranţa acelor de aspiraţie cu posibilitatea recoltării de fragmente tisulare. Sunt ace cu diametru 18-20-22 gauge. Acele mai groase sunt rezervate biopsiilor în care traiectul ales nu trece prin anse intestinale sau structuri vasculare importante. Cele mai cunoscute ace de aspiraţie modificate sunt:
- acul Turner care are vârful sub forma unui unghi ascuţit la 45 de grade
- acele Madayag şi Greene care au vârful în unghi de 90 de grade şi tipuri diferite de mandren - cantitatea de ţesut recoltat e mai mică decât cu acul Turner
- acul Franseen care are în vârf un trepied cu trei dinţi fiind foarte uşor de ghidat, probele de ţesut recoltat fiind excelente
- acul Rotex care are în vârf un stilet în formă de şurubelniţă. Un înveliş extern alunecă peste stilet, iar fragmentul de ţesut recoltat este reţinut de striurile stiletului. Este folosit cu mare succes pentru biopsiile pulmonare (11).

Acele de biopsie sunt cele care recoltează fragmente de ţesut, de obicei sub forma unor cilindri cu lungime variabilă. Sunt ace cu diametru 14-16-20 gauge. Cel mai des utilizate sunt acele Trucut, cu o scobitură specială în lungul axului lor şi spre vârf şi un înveliş cu rol de tăiere a ţesutului. Acest înveliş taie fragmentul de ţesut şi apoi îl aduce şi depozitează în scobitura acului. Alte ace de biopsie sunt Lee şi Westcott, cu un design asemănător, dar cu diametru mai mic. Aceste ace sunt folosite pentru biopsierea leziunilor de mari dimensiuni, uşor accesibile. Datorită potenţialului mai ridicat de sângerare, folosirea acestor ace se face numai în cazul bolnavilor spitalizaţi şi nu a celor care vin în ambulatoriu.

Un alt dispozitiv ce poate fi folosit pentru puncţia biopsie percutană este *pistolul de biopsie*, care foloseşte în mod obişnuit un ac de biopsie de 18 gauge. Acul de biopsie are un trocar intern cu o scobitură lungă de 1,7 cm, localizat în interiorul unui înveliş extern. Acul de biopsie cu cele două trocare este instalat în pistol în oricare din cele două poziţii posibile: armat sau dezarmat. După introducerea acului de biopsie în imediata vecinătate a leziunii, este acţionat trăgaciul pistolului şi trocarul intern avansează 2-3 cm, urmat aproape instantaneu de trocarul extern cu rol de tăiere a ţesutului. Pistolul de biopsie este uşor de manevrat şi reduce timpul necesar biopsiei.

Etapele tehnicii

Dacă materialele necesare sunt în principiu aceleaşi indiferent de metoda de ghidare a unei puncţii percutane, tehnica puncţiei diferă. De aceea în continuare vom descrie separat tehnica puncţiei percutane ghidate ecografic şi prin tomografie computerizată.

Tehnica puncţiei percutane ghidate ecografic

Sunt acceptate mai multe tehnici de ghidaj ecografic în puncţia percutană: ghidarea indirectă, tehnica "mână liberă" şi utilizarea unor sisteme speciale de ghidare.

Ghidarea indirectă

În această tehnică, după selectarea locului de puncţie (unghiul şi lungimea traiectului de puncţie se stabilesc pe imaginea ecografică), traductorul este retras de pe piele, iar locul de puncţie marcat cu un marker. Apoi locul puncţiei este dezinfectat şi acoperit cu un câmp steril. Cu traductorul învelit într-o mănuşă sterilă în care se introduce gel se mai verifică odată locul de puncţie. Se practică anestezia plan cu plan cu xilină 1%. Cu ajutorul lanţetei se face o mică incizie a pielii care va facilita introducerea acului de puncţie. Pacientul este rugat să respire cu mişcări de mică amplitudine sau să îşi suspende respiraţia. Se introduce acul de aspiraţie/biopsie şi se realizează procedura.

În situaţia în care trebuie aspirată o cantitate mică de fluid, acul este plasat prin tehnica mai sus descrisă în interiorul colecţiei, se scoate mandrenul, se ataşează o seringă şi se evacuează fluidul. Când colecţia fluidă este de mari dimensiuni se poate ataşa un dispozitiv cu triplă cale cu o pungă la capăt realizându-se un sistem închis ce permite aspiraţii repetate. Prima seringă cu fluid recoltată se trimite pentru analiza biochimică şi bacteriologică.

Pentru aspiraţia de celule sau biopsia unui fragment de ţesut solid, se poziţionează acul de aspiraţie în leziune, apoi se ataşează o seringă (fig. 1). Se produce o presiune negativă prin ridicarea pistonului

Fig. 1. Hepatom – puncţie percutană eco-ghidată

seringii şi simultan se realizează câteva mişcări de împingere-retragere a acului pe o distanţă de 1 cm. Mişcarea şi în sens circular a acului măreşte şansele de recoltare a unui fragment de ţesut. Presiunea negativă din seringă este diminuată pe măsură ce retragem acul.

Folosirea acelor de biopsie se face în acelaşi mod cu cel descris mai sus.

Fragmentele de ţesut sunt apoi introduse în eprubeta cu formol şi trimise la histopatolog. În situaţia în care s-a reuşit doar aspiraţia de celule acestea sunt întinse pe o lamă şi apoi cu ajutorul unei lamele distribuite pe întreaga suprafaţă a lamei.

Tehnica ghidării indirecte este folosită în toracenteză, paracenteză sau pentru biopsierea unor leziuni de mari dimensiuni localizate superficial.

Tehnica "mână liberă"

Această tehnică permite vizualizarea directă a acului de puncţie, examinarea ecografică urmărind atât leziunea, cât şi acul. Acul poate fi poziţionat în imediata apropiere a traductorului paralel cu planul de secţiune sau poate fi poziţionat la distanţă de traductor şi perpendicular pe planul de secţiune. Este o tehnică foarte utilă în biopsia leziunilor encefalului, gâtului sau în leziunile de mici dimensiuni localizate profund. Aspiraţia sau biopsia se realizează în acelaşi mod cu cel descris la tehnica ghidării indirecte, iar regulile de asepsie sunt aceleaşi.

Sisteme speciale de ghidare

Există două mari tipuri de sisteme de ghidare a acelor de puncţie:

- traductoare dedicate pentru biopsie cu orificii sau caneluri pentru acele de biopsie construite în interiorul traductorului
- sisteme ce sunt ataşate traductorului.

Traductoarele dedicate pentru biopsie au câteva dezavantaje: sterilizare dificilă, suprafaţă de contact mare, imposibilitatea vizualizării directe a acului pe traiectul de puncţie. Sistemele ataşabile traductorului sunt mult mai utile şi nu prezintă aceste dezavantaje. Plasarea acului de biopsie în leziune se face în acelaşi mod cu cel descris la tehnica ghidării indirecte cu deosebirea că aici acul este vizualizat continuu pe monitorul ecografului.

Tehnica puncţiei percutane ghidate prin tomografie computerizată

Primul pas pentru a realiza o biopsie percutană ghidată CT este reanalizarea examenului CT efectuat în scop diagnostic, în vederea stabilirii căii de acces şi a poziţiei pacientului în cursul procedurii (decubit dorsal, procubit, decubit lateral).

Se aşează pacientul în poziţia stabilită şi se rescanează zona de interes. Comanda respiratorie variază în funcţie de regiunea scanată şi este foarte important a fi respectată pe întreaga desfăşurare a procedurii (apnee inspiratorie, apnee expiratorie sau respiraţie suspendată).

Odată ce planul de secţiune pentru biopsie a fost ales, se marchează pe piele locul de intrare a acului de puncţie, cu un marker metalic şi folosind localizatorul laser al aparatului. Se face o nouă scanare a secţiunii pentru a confirma poziţia markerului metalic. Distanţa până la leziune şi unghiul de intrare al acului se calculează folosind cursorul consolei. Ideal este să stabilim drumul cel mai scurt până la leziune evitând structuri vitale de tipul vaselor mari.

După dezinfectarea pielii cu soluţie de Betadină, se efectuează anestezia plan cu plan cu xilină 1%. Cu acul folosit pentru anestezie introdus în părţile moi se mai poate scana o secţiune pentru a confirma poziţia şi unghiul în care va fi introdus acul de puncţie. Dacă aceşti parametri sunt corecţi, se scoate acul de anestezie şi se introduce acul de puncţie care este împins până în leziune. În timp ce acul înaintează spre leziune pacientului i se dă aceeaşi comandă respiratorie folosită la scanările precedente. Se face o nouă scanare pentru a confirma poziţia vârfului acului. Apariţia unui artefact liniar de culoare neagră confirmă faptul că vârful acului este în planul de secţiune.

În acest moment există aceleaşi două posibilităţi descrise la puncţia percutană ghidată ecografic:

a. dacă există o colecţie fluidă de mici dimensiuni atunci acul de puncţie se introduce în colecţie, se ataşează o seringă, se aspiră fluidul în totalitate şi se retrage acul (fig. 2). Fluidul recoltat este trimis pentru analiză biochimică şi citologică. Dacă există o colecţie fluidă de mari dimensiuni se aspiră parţial din fluid şi se încearcă montarea unui cateter pigtail pentru a realiza un drenaj eficient al cavităţii (fig. 3).

b. dacă există o leziune de tip masă tumorală şi folosim un ac de puncţie aspiraţie/biopsie, acesta este împins până în leziune, se ataşează o seringă, se realizează presiune negativă prin ridicarea pistonului şi se execută câteva mişcări de împingere, retragere şi în acelaşi timp rotaţie după care se retrage acul. Fragmentele de ţesut sunt puse într-o eprubetă cu formol şi trimise la histopatolog. Dacă au fost recoltate numai celule se prepară o lamă ce va fi ulterior analizată tot în departamentul de histopatologie.

După terminarea procedurii se aplică un pansament steril la piele şi se rescanează aria de interes pentru a evidenţia eventualele complicaţii care pot apare.

Tehnica mai sus descrisă este tehnica standard pentru realizarea unei puncţii biopsie CT ghidată. Este o tehnică ce consumă timp mai ales datorită faptului că la fiecare pas se rescanează secţiunea de interes în vederea localizării precise a acului de biopsie. Pentru a elimina acest neajuns au fost imaginate alte două tehnici:

- tehnica acului dublu – un ac cu diametru de 18-19 gauge este folosit ca manşon pentru un ac cu diametru mai mic (21-22 gauge). Acul manşon poate fi scurt astfel încât să străbată doar musculatura abdominală sau lung şi să ajungă la leziune. Acul cu diametrul mai mic realizează biopsia.
- tehnica "tandemului" – un ac fin se introduce până la marginea leziunii şi serveşte drept ghid pentru un al doilea ac cu

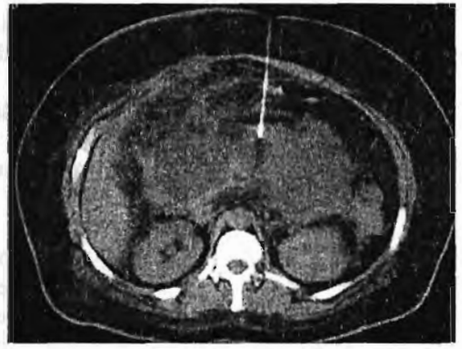


Fig. 2. Pancreatită acută necrotico-hemoragică – puncţie percutană CT-ghidată

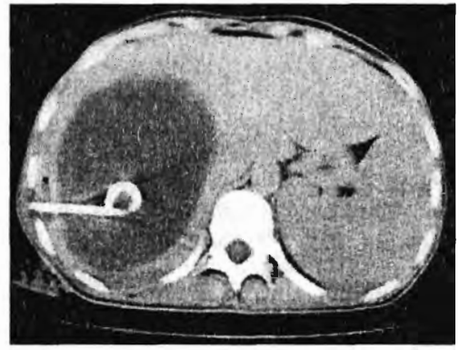


Fig. 3. Abces hepatic – drenaj percutan CT-ghidat

care se realizează biopsia propriu-zisă.

Îngrijiri post procedurale

Puncţia percutană ghidată radio-imagistic este o procedură intervenţională sigură şi cu o rată mică a complicaţiilor. După terminarea procedurii se impun următoarele măsuri:

a. repaos la pat 4-6 ore

b. monitorizarea funcţiilor vitale - puls, tensiune arterială

c. radiografie pulmonară în expir dacă puncţia percutană a vizat abdomenul superior sau toracele.

Dacă puncţia a fost realizată la un bolnav venit în ambulatoriu, supravegherea post biopsie se face în departamentul de radiologie. Dacă după 6 ore bolnavul este stabil din punct de vedere al funcţiilor vitale el poate pleca la domiciliu. Dacă bolnavul este instabil atunci este necesară internarea în spital pentru începerea terapiei.

REZULTATE ŞI COMPLICAŢII

Puncţia percutană ghidată radio-imagistic este folosită în special pentru a stabili un diagnostic clar de malignitate sau benignitate a unei mase. Rata de succes a PPD este de 80-95%, chiar în condiţiile unei tehnici şi analize citologice optime. Rata rezultatelor fals -negative variază între 5 şi 20 %, determinate de:

- eşecul biopsiei unui nodul cu diametru mai mic de 1 cm
- vascularizaţia abundentă a unei leziuni când şansa recoltării de celule sanguine este mult mai mare decât recoltarea de celule tumorale
- tipul histologic al leziunii - tumorile de tip adenocarcinom pancreatic sau carcinom ductal mamar (sunt tumori desmoplastice şi e dificil de recoltat celule tumorale)
- în tumorile benigne sau leziunile inflamatorii citologia este mai puţin specifică decât în tumorile maligne.

În cele ce urmează vom face o analiză a rezultatelor şi complicaţiilor puncţiei percutane ghidate radio-imagistic în funcţie de localizare.

Encefal

Leziunile focale encefalice beneficiază de aspiraţie/biopsie ghidată imagistic (US/CT) în următoarele situaţii:

- intraoperator - ecografia este foarte utilă pentru ghidarea unui ac de puncţie şi recoltarea de probe în vederea obţinerii unui diagnostic citologic
- pe un orificiu de craniotomie - ecografia şi CT pot ghida aspiraţia unui chist sau a unui abces.

Rezonanţa magnetică este o metodă deosebit de fiabilă pentru biopsierea/aspiraţia leziunilor encefalului rata de succes fiind situată între 90-92%.(7)

Cea mai frecventă complicaţie este reprezentată de hemoragie într-un procent de maximum 5% (12).

Gât

La nivelul gâtului leziunile investigate cel mai frecvent prin puncţie percutană sunt masele palpabile ale glandelor salivare, tiroidei, paratiroidelor şi ganglionii limfatici. Ecografia este metoda de elecţie pentru ghidarea PPD în aceste localizări.

La nivelul tiroidei puncţia percutană utilizează ace subţiri (21-25 gauge) şi se face prin palpare directă. Această tehnică are o rată de rezultate fals-negative de 20% datorită faptului că recoltarea se face "orb" (13). Ghidarea ecografică a acestei proceduri la nivelul tiroidei îmbunătăţeşte semnificativ procentajul de reuşită şi este indicată în următoarele situaţii:

- nodul cu citologie nedeterminată la biopsia prin palpare directă
- masă nedeterminată la un pacient cu antecedente de carcinom tiroidian operat
- nodul tiroidian nepalpabil

Patologia glandelor paratiroide este dominată de hiperplazia glandulară şi adenoamele paratiroidiene. Ecografia este metoda de elecţie pentru diagnostic şi pentru ghidarea unei puncţii percutane cu o acurateţe ce depăşeşte 80% (13). Aportul deosebit al ecografiei constă mai ales în detecţia maselor reziduale paratiroidiene post operator.

Torace

Leziunile parenchimului pulmonar, ale pleurei, ale mediastinului şi ale peretelui toracic sunt abordabile percutan.

Biopsia tumorilor parenchimului pulmonar şi ale diferitelor infiltrate se face uzual sub ghidaj fluoroscopic. Tomografia computerizată este folosită când leziunile nu sunt clar vizibile fluoroscopic sau când sunt situate în vecinătatea vaselor mari. Obişnuit sunt folosite ace cu diametru 18 şi 22 gauge. Cea mai frecventă complicaţie este reprezentată de pneumotorax care poate apare în 5-30% din cazuri (14,15,). În 2-17% din cazuri este necesară inserţia unei valve Heimlich pentru tratamentul pneumotoraxului (16). Leziunile peretelui toracic şi ale pleurei pot fi biopsiate în siguranţă cu ajutorul ecografiei.

Sân

Mamografia şi ecografia sunt metode complementare în diagnosticul patologiei glandei mamare. Biopsia ghidată ecografic foloseşte ace subţiri cu diametru 20-25 gauge. Acurateţea metodei în biopsierea leziunilor palpabile este conform datelor din literatură 91-97% (17). Ecografia are şi un rol deosebit în localizarea şi biopsierea leziunilor mamare nepalpabile acurateţea metodei fiind de 90% (17). Ecografia poate fi folosită şi pentru ghidarea biopsiei ganglionilor axilari ce însoţesc adesea patologia glandei mamare.

Leziunile vizibile exclusiv mamografic (microcalcificări şi noduli de 0,7-0,8 cm) pot fi biopsiate sub ghidaj stereotaxic mamografic cu rezultate excelente.

Ficat

Puncţia percutană diagnostică în afecţiunile ficatului este ghidată în marea majoritate a cazurilor ecografic şi în situaţii particulare prin tomografie computerizată.

Ecografia intraoperatorie este extrem de utilă în diagnosticul şi biopsia carcinomului hepatocelular dezvoltat pe un ficat cirotic. Pe un lot de 203 carcinoame hepatocelulare Makuuchi a raportat o sensitivitate a ecografiei intraoperatorii de 99% comparativ cu ecografia preoperatorie (89,3%), angiografia (84,1%) şi CT (89,6%) (18). De asemenea, în diagnosticul nodulilor fiică ecografia intraoperatorie este net superioară celorlalte metode având o sensibilitate de 41,7% comparativ cu ecografia preoperatorie (12,5%), angiografia (14%) sau CT (22,4%) (18).

Ecografia nu este utilă numai intraoperator, majoritatea biopsiilor hepatice efectuându-se sub ghidaj ecografic cu ace de puncţie de 18-20 gauge diametru. Pot fi biopsiaţi noduli solizi sau evacuate chisturi şi abcese hepatice, cu acurateţe de 70 şi 95% (19).

Tomografia computerizată este folosită în ghidarea PPD hepatice când leziunea nu este vizibilă ecografic, când leziunea este localizată profund în placa hilară sau în cazul leziunilor situate în vecinătatea diafragmului. Pentru leziuni focale, sunt folosite ace de 18 gauge, iar pentru diagnosticul unei boli difuze hepatice (ciroză, hepatită cronică, hemocromatoză sau boala Budd-Chiari) pot fi folosite ace mai groase cu diametru 14-16 gauge care asigură recoltarea unor cilindri groşi de ţesut. În boala Budd-Chiari biopsia trebuie să se facă în ambii lobi hepatici pentru un diagnostic corect.

CT are o acurateţe de 85-95% în ghidarea PPD (20).

Complicaţiile care pot apare după biopsia hepatică ghidată imagistic sunt rare şi minore - sângerare, hipotensiune, formare de fistule. Într-un procentaj de 0-2,4% pot apare şoc septic, peritonită biliară şi hemoragie masivă. (21).

Pancreas

Cancerul pancreatic şi pancreatita sunt

cele mai frecvente afecţiuni ale pancreasului. Când diagnosticul imagistic este echivoc putem efectua puncţia percutană diagnostică. Modalităţile uzuale de ghidaj sunt ecografia şi CT. Manevra nu este simplă datorită localizării pancreasului şi a vecinătăţii sale cu vasele mari şi structurile tubului digestiv. În general este de evitat biopsia capului pancreatic, patologia acestei regiuni beneficiind de intervenţia chirurgicală (derivaţii bilio-digestive).

Cele mai multe biopsii pancreatice se fac printr-un abord anterior subxifoidian şi trans gastric. Leziunile de coadă de pancreas pot fi biopsiate printr-un abord posterior. Pentru a evita apariţia complicaţiilor severe de tipul pancreatitei acute este necesar să folosim ace subţiri de 20-22 gauge diametru. Alte complicaţii posibile sunt hemoragia, peritonita biliară şi formarea de fistule.

Acurateţea biopsiei pancreatice pentru diagnosticul de cancer de pancreas este apreciată la 67-75% când ghidarea este realizată ecografic (22)şi 65-95% sub ghidaj CT (23).

Glanda suprarenală

Teoretic orice masă suprarenaliană la un pacient oncologic ar trebui biopsiată. În cazul pacienţilor care nu sunt cunoscuţi cu o neoplazie, biopsia suprarenalei se face doar când glanda conţine un nodul cu diametru mai mare de 4 cm.

Metoda de elecţie folosită în ghidarea unei PPD suprarenaliene este tomografia computerizată. Se folosesc ace cu diametru 18-22 gauge. Abordul suprarenalei drepte poate fi transhepatic sau posterior cu bolnavul în procubit. Abordul suprarenalei stângi poate fi făcut anterior (traversând lobul stâng hepatic sau stomacul) sau posterior. Când alegem abordul posterior trebuie să calculăm atent unghiul sub care introducem acul de puncţie pentru a evita producerea unui pneumotorax.

Rata de succes a metodei atinge 80-93% (24). Complicaţiile posibile sunt reprezentate de hemoragie şi criza hipertensivă în cazul biopsiei inadecvate a unui feocromocitom (trebuie dozate catecolaminele şi acidul vanilmandelic).

Rinichi

Puncţia percutană diagnostică renală este indicată pentru a diferenţia un chist simplu cu caracteristici imagistice atipice de un cancer chistic, pentru a diferenţia un cancer renal de o metastază, pentru diagnosticul limfomului (cu implicaţii asupra tratamentului) şi pentru diagnosticul bolilor difuze parenchimatoase renale de tipul glomerulonefritei şi pielonefritei cronice.

Ecografia este metoda de elecţie pentru ghidarea puncţiei în toate aceste situaţii. Sunt folosite ace cu diametru 18-22 gauge utile atât pentru aspiraţia chisturilor cât şi pentru recoltarea de fragmente de ţesut. În cazurile în care colonul nu poate fi evitat în traiectul puncţiei se folosesc acele cu diametru 22 gauge. Bolnavul poate fi poziţionat în decubit dorsal, procubit sau poziţie oblică astfel încât accesul spre leziune să fie cât mai direct.

Complicaţiile care pot apare în urma puncţiei percutane renale sunt hematomul renal, subcapsular, perirenal, fistule urinare, urinoma.

Retroperitoneu

Leziunile retroperitoneale sunt cel mai sigur biopsiate folosind ca metodă de ghidaj a puncţiei tomografia computerizată.

Indicaţiile sunt reprezentate de limfom, metastaze ganglionare, sarcoame retroperitoneale primitive şi recidive tumorale post tratament chirurgical sau radio-chimioterapic.

În mod obişnuit bolnavul este poziţionat în procubit, abordul leziunii fiind posterior. Sunt preferate ace cu diametru 18 gauge sau chiar mai groase în cazul limfoamelor (pentru diagnosticul histologic de limfom este necesară întotdeauna recoltarea unui cilindru de ţesut cât mai gros – ideal prin folosirea acelor cu diametru 14-16 gauge).

Rata de succes este de 50-70% pentru limfoame şi 80-90% pentru metastazele

ganglionare (6).

Prostată

Diagnosticul cancerului de prostată este o problemă de mare actualitate. Ecografia are un rol deosebit în diagnosticul acestei afecţiuni şi în ghidarea puncţiei biopsie.

Biopsia transrectală şi transperineală "oarbă" a fost şi încă mai este apanajul urologilor. În tehnica transperineală un deget este plasat în rect iar acul este ghidat către nodulul prostatic prin palparea traiectului său prin ţesuturile perineale. În tehnica transrectală acul este împins spre nodul pe lângă degetul cu care se execută palparea.

Odată cu apariţia sondelor transrectale rolul ecografiei în biopsia prostatei a crescut foarte mult. Sonda este plasată transrectal în imediata vecinătate a prostatei iar acul de biopsie ataşat sondei. Se recoltează 6 probe care sunt trimise pentru analiza histopatologică.

Dacă acurateţea biopsiei "oarbe" este de 25-50%, acurateţea biopsiei ghidate ecografic atinge 30-67% (25).

Cea mai frecventă complicaţie este hematuria care apare la 35% dintre pacienţi, hematospermia şi sângerarea rectală. Complicaţiile majore sunt reprezentate de sepsis şi hematoame de mari dimensiuni (25).

Sistemul musculo-scheletal

Cele mai multe leziuni ale sistemului musculo-scheletal sunt accesibile biopsiei percutane. Leziunile osoase întinse sau cele cu o importantă componentă de ţesut moale pot fi biopsiate sub ghidaj fluoroscopic sau ecografic. Biopsia unor leziuni de mici dimensiuni necesită ghidaj CT. Uzual sunt folosite ace subţiri cu diametru 20-22 gauge. Când biopsia vizează recoltarea de ţesut sclerotic sau în cazul leziunilor intramedulare se folosesc ace mai groase şi speciale de tipul Jamshidi şi Craig.

Rata complicaţiilor este foarte mică de 0,2-2,2% (26). În cazul biopsiei vertebrale acurateţea metodei este de 93-97% (26).

BIBLIOGRAFIE

1. McGahan JP, Brant WE. Principles, instrumentation and guidance systems. In: McGahan JP editor. *Interventional Ultrasound*. Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1990, 1-21.
2. Haaga JR, Alfidi RJ. Precise biopsy localization by computed tomography. *Radiol* 1976; 118: 603-607.
3. Silverman SG, Bloom DA, Seltzer TE, Tempany CMC, Adamus DF. Needle-tip localization during CT guided abdominal biopsy: Comparison of conventional and spiral CT. *AJR* 1992; 159: 1095-1097.
4. Lufkin RB. Interventional MR imaging. *Radiol* 1995; 197: 16-18.
5. Letourneau JG, Elyaderani MK. General considerations of percutaneous biopsy and drainage. In: Letourneau JG, Elyaderani MK, Castaneda-Zuniga WR editors. *Percutaneous Biopsy, Aspiration and Drainage*. Chicago: Yearbook, 1987, 1-29.
6. Picus D, Weyman PJ, Anderson DJ. Interventional Computed tomography. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ editors. *Computed Body Tomography with MRI Correlation*. New York: Raven Press, 1989, 89-109.
7. Lufkin RB, Gronemeyer DWH, Seibel RMM. Interventional MRI: update. *Eur Radiol* 1997; 7: 187-200.
8. Bernardino ME. Percutaneous biopsy. *AJR* 1984; 142: 41-45.
9. Ferrucci JT jr, Wittenberg J, Mueller PR, Simeone JF, Kirkpatrick RH, Taft PD. Diagnosis of abdominal malignancy by radiologic fine-needle biopsy. *AJR* 1980; 134: 323-330.
10. Kline TS, Neal HS. Needle aspiration biopsy: a critical appraisal eight years and 3267 specimens later. *JAMA* 1978; 239: 36-39.
11. Nahman BJ, Van Aman ME, McLemore WE. Use of the Rotex needle in percutaneous biopsy of pulmonary malignancy. *AJR* 1985; 145: 97-99.
12. Lee LL, McGahan JP, Wagner FC. Percutaneous ultrasound guided needle aspiration of the brain. *Br J Radiol* 1985; 58: 1123-1125.

13. Morton MJ, Charboneau WJ, Reading CC. Neck and parathyroid. In: McGahan JP editor. *Interventional Ultrasound*. Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1990, 59-69.
14. Perlmutt LM, Braun SD, Newman GE. Timing of chest film follow-up after transthoracic needle aspiration. *AJR* 1986; 146: 1049-1050.
15. Westcott JL. Direct percutaneous aspiration of localized pulmonary lesions: results in 422 patients. *Radiol* 1980; 137: 31-35.
16. Steinberg HV. Interventional radiology. In: Gedgaudas KR, Torres WE editors. *Essentials of Body Computed Tomography*. Philadelphia: WB Saunders, 1990, 261-284.
17. Fornage BD. Interventional ultrasound of the breast. In: McGahan JP editor. *Interventional Ultrasound*. Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1990, 71-83.
18. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K, Moriyama N. The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1987; 11: 615-621.
19. Lindgren PG, Andersson T. Invasive ultrasound. In: Goldberg B, Pettersson H editors. *Ultrasonography*. The Nicer Yearbook, 1996, 641-669.
20. Martino CR, Haaga JR, Bryan PJ. CT guided liver biopsies: eight years experience. *Radiol* 1984; 152: 755-757.
21. Pagani JJ. Biopsy of focal liver lesions: comparison of 18 and 22 gauges needles. *Radiol* 1983; 147: 673-675.
22. Hall-Craggs MA, Lees WR. Fine-needle aspiration biopsy: pancreatic and biliary tumors. *AJR* 1986; 147: 399-403.
23. Zornoza J. Abdomen. In: Zornoza J editor. *Percutaneous Needle Biopsy*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981, 102-140.
24. Zornoza J, Ordonez N, Bernardino ME. Percutaneous biopsy of adrenal tumors. *Urology* 1981; 18: 412-416.
25. Bree RL. Prostate and other transrectally guided biopsies. In: McGahan JP editor. *Interventional Ultrasound*. Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1990, 221-237.
26. Stoker DJ. Bone biopsy. In: Resnick D, Pettersson H editors. *Skeletal Radiology*. Merit Communications, 1992, 81-93.

NOUTĂŢI

NANOCOMPOZITE *VS.* COMPOZITE UNIVERSALE ŞI MICROFILE

Un grup de cercetători din Belgia a comparat fracţia anorganică şi proprietăţile mecanice a trei tipuri de nanocompozite cu cele a patru compozite hibride universale, respectiv două compozite microfile. De asemenea, au evaluat gradul de conversie a materialelor fotopolimerizabile în urma utilizării lămpii cu LED de la unit-ul dentar şi a lămpii cu halogen. Încărcătura cu filler a fost măsurată prin analiză termogravimetrică, iar morfologia particulelor de filler a fost determinată prin microscopie electronică de baleiaj. Au fost analizate următoarele proprietăţi mecanice: modulul de elasticitate statică şi dinamică, rezistenţa la îndoire şi duritatea Vickers. Prin spectrometrie Raman a fost investigat gradul de conversie raportat la adâncimea polimerizării pentru fiecare material în parte. Rezultatele au evidenţiat faptul că nanocompozitele au un modul de elasticitate mai mare decât compozitele universale şi microfile, iar compozitele microfile au cea mai scăzută rezistenţă mecanică. Gradele de polimerizare obţinute prin folosirea lămpii cu halogen sunt mai mari decât cele obţinute cu ajutorul lămpii cu LED. În concluzie, studiul a evidenţiat faptul că nanocompozitele au proprietăţi mecanice cel puţin la fel de bune ca şi compozitele universale, ceea ce le indică pentru obturaţii, atât în zonele anterioare, cât şi în cele posterioare ale arcadelor dentare (Beun S, Glorieux T, Devaux J et al. Characterization of nanofilled compared to universal and microfilled composites. *Dent Mat* 2007; 23 (1): 51-59).

Irina Nica

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

MANIFESTĂRI CLINICE EXTRAINTESTINALE LA PACIENŢII CU RECTOCOLITĂ ULCEROHEMORAGICĂ

Elena Toader
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

CLINICAL EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS (Abstact): Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease clinically manifest either by bowel symptoms alone or extraintestinal symptoms. **Material and method**: Our prospective study included 635 patients with ulcerative colitis (334 males and 301 females, mean age 37.54±13.84, range 20-70 years). The presence of the common extraintestinal symptoms (ES) was analyzed. **Results**: Of the 635 investigated patients, these symptoms were found in 83 (13%, 49 males and 34 females, mean age 41.6±13.95 range 21-70). Patients with ES suffered longer from UC on the average, that is 60.6 years. Most commonly ES involved the joints, 38 (45.8%) patients, hepatobiliary, 28 patients (33.7%), skin, 10 patients (12%) and eyes, 7 patients (8.4%). In 18% of the patients two or more ES were present. ES were clinically detectable after the intestinal symptoms in 81% patients. An increased tendency of ES to occur in patients with a more extensive disease was noticed. **Conclusion**: The prevalence of ES in the UC patients from NE Romania is in agreement with data from other countries. The number of ES supports the need for complex follow-up in these patients. **Key words**: ULCERATIVE COLITIS, EXTRAINTESTINAL SYMPTOMS, INDEX ACTIVITY

Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH) este o boală idiopatică cu evoluţie cronică progresivă în pusee cu remisiuni. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt diareea cu sânge şi mucus, tenesmele şi durerile anale, scăderea ponderală. Intensitatea simptomelor intestinale depinde de extinderea leziunilor şi de stadiul de activitate al bolii. În RCUH procesul inflamator afectează în mod predominant colonul, dar prezenţa acestuia în diferite structuri extraintestinale se asociază cu un număr mare de manifestări extraintestinale (ME). În 80% din cazuri apar după debutul clinic al bolii, în 10% din cazuri sunt sincrone cu manifestările intestinale şi în 10% din cazuri preced manifestările clinice (1,2). În majoritatea cazurilor pacienţii cu RCUH prezintă o singură manifestare extraintestinală, iar un procent redus de pacienţi prezintă asocierea de 2 sau mai multe manifestări extraintestinale.

SCOPUL

Este de a determina frecvenţa manifestărilor extraintestinale la pacienţi cu RCUH evaluaţi în perioada 2000-2006 în cadrul Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi şi de a stabili posibile asocieri între manifestările extraintestinale, stadiul de activitate al bolii şi extinderea procesului inflamator.

PACIENŢI ŞI METODE

Pacienţii evaluaţi în intervalul 2000-2006 (n=635) au fost grupaţi în două loturi, în funcţie de prezenţa sau absenţa manifestărilor extraintestinale (n =183 vs n = 452) (tab. I).

Din totalul de 635 de pacienţi, 83 pacienţi au prezentat manifestări extraintestinale (13%), din care 49 bărbaţi (59%) şi 34 femei (41%) la un raport B/F = 1,44/1.

Vârsta medie a pacienţilor cu RCUH şi manifestări extraintestinale a fost de 41,6 ani, cu limite între 21-70 ani. Frecvenţa cea mai ridicată a manifestărilor extraintestinale se întâlneşte la grupa de pacienţi tineri, cu vârstă sub 40 ani (31,4%). Vârsta medie la momentul diagnosticului de RCUH a fost de 37,54±13,84 ani, semnificativ diferită din punct de vedere statistic faţă de vârsta medie la momentul apariţiei manifestărilor extraintestinale (t-Student = 2,14; GL = 208; p < 0,05). Durata medie de evoluţie a bolii până la apariţia manifestărilor extraintestinale a fost de 6,06 ani, cu limite între 1 lună şi 17 ani.

Au fost analizate cele mai frecvente manifestări extraintestinale întâlnite în practica clinică: manifestări articulare, hepatice, cutanate, oculare. S-a consemnat momentul apariţiei manifestărilor extraintestinale în raport cu debutul bolii: înaintea precizării diagnosticului, concomitent cu debutul RCUH, după precizarea diagnosticului de RCUH. Baza de date şi analizele de laborator au fost efectuate pentru fiecare pacient în parte. Încadrarea puseului de activitate a fost efectuată în acord cu criteriile Truelove şi Witts. Examinarea endoscopică a colonului a permis evaluarea stadiului şi gradului de activitate al bolii şi extinderea leziunilor. Examenul histologic a permis confirmarea diagnosticului de RCUH. Manifestările extraintestinale au fost diagnosticate prin examen clinic de specialitate reumatologic, radiologic, oftalmologic, dermatologic şi investigaţii de specialitate biochimice.

Interesarea articulară a fost clasificată în axială şi periferică.

Artropatia periferică a fost divizată în 2 subgrupe în acord cu clasificarea Orchard (3):

- tipul I de artrită reprezintă afectarea a mai puţin de 5 articulaţii mari;
- tipul II de artrită este o artropatie cronică bilaterală, simetrică, poliarticulară afectând 5 sau mai multe articulaţii mici.

Artropatia axială este reprezentată de sacroileită şi spondilită ankilopoetică.

Ficat. Pacienţii cu probe hepatice modificate (fosfataza alcalină, transaminaze, enzime de colestază) au fost evaluaţi suplimentar imagistic (ecografic, MRI), endoscopic (EDS), biochimic (markeri virali). La pacienţii cu creşteri persistente sau progresive ale valorilor transaminazelor s-a impus precizarea etiologiei. Litiaza biliară veziculară şi ciroza hepatică au fost excluse.

Manifestările cutanate cele mai frecvente au fost eritemul nodos, psoriazisul şi urticaria.

Manifestările oculare comune au fost conjunctivita, uveita şi episclerita.

TABELUL I

Structura generală a loturilor de studiu

Caracteristica	ME	Fără ME	Total
Sex M/F	49(59%) / 34(41%)	285(51,6%) / 267(48,4%)	334(52,3%) / 301(41%)
Vârsta medie M/F	40,2 / 43,6	47,9 / 45,7	44,1 / 44,7
Durata RCUH	6,06 ani	4,44 ani	5,25 ani
Extensia RCUH	pancolită colită stângă proctită	pancolită colită stângă proctită	pancolită colită stângă proctită

p < 0,001, ME = manifestări extraintestinale

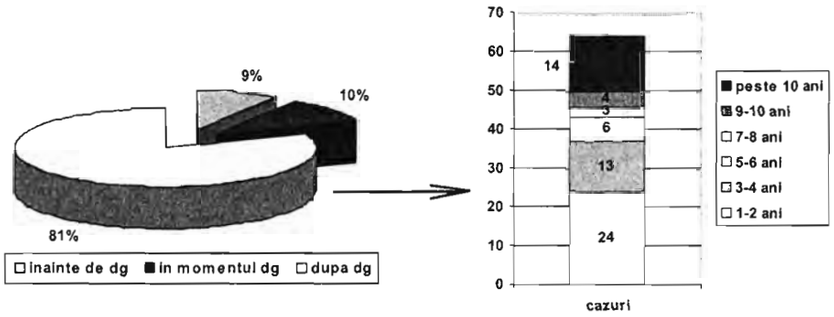


Fig. 1. Distribuţia pacienţilor în funcţie de momentul manifestării extraintestinale

Prelucrare statistică

Analiza statistică aplicată în acest studiu a fost atât de tip unidimensional, calculându-se repartiţii de frecvenţă a unor variabile independent de efectul altor variabile, cât şi de tip multivariat.

Metodele analitice aplicate au fost:

- testul t-Student,
- testul χ^2
- coeficientul de corelaţie,
- tendinţa liniară.

REZULTATE

Manifestările extraintestinale au fost întâlnite la 83/635 pacienţi (13%) cu vârsta medie la momentul examinării de 41,6 ± 13,95 ani. 81% din pacienţi au prezentat manifestări extraintestinale după 1 an şi mai mult de evoluţie a bolii (fig. 1).

Cele mai frecvente manifestări extraintestinale au fost cele articulare, constatate la 38 pacienţi (45,8%), urmate de manifestările hepatobiliare, la 28 pacienţi (33,7%), manifestările cutanate, la 10 pacienţi (12%) şi oculare, la 7 pacienţi (8,4%) (fig. 2).

TABELUL II

Distribuţia asocierilor de manifestări extraintestinale în funcţie de sex

Manifestare extraintestinală	Masculin		Feminin	
	număr	%	număr	%
Hepatice + Articulare				
HS – AP	-	-	3	3,6
CS – AP	-	-	1	1,2
Hepatice + Oculare				
HS – ES	2	2,4	-	-
Hepatice + Cutanate				
HS – PS	1	1,2	-	-
Hepatice + Articulare + Cutanate				
CS – SI – EN	-	-	1	1,2
Cutanate + Articulare				
EN – PR	1	1,2	-	-
PS – SI	1	1,2	-	-
Cutanate + Oculare + Articulare				
EN – CJ – AP	-	-	1	1,2
UC – UV - AP	1	1,2	-	-
Oculare + Articulare				
ES – PR	1	1,2		
ES - AP	2	2,4		

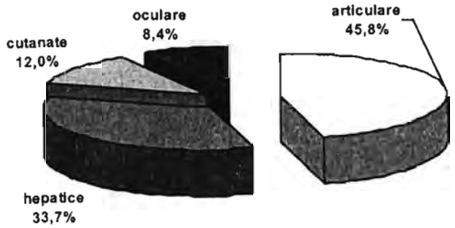


Fig. 2. Distribuţia pacienţilor în funcţie de tipul de manifestare extraintestinală

O singură manifestare extraintestinală a fost găsită la 68 pacienţi (82%) şi mai multe manifestări la 15 pacienţi (18 %) (tab. II).

Evaluarea corelaţiei între stadiul de activitate al bolii (clinic, endoscopic şi histologic) şi prezenţa manifestărilor extraintestinale, deşi relevă o frecvenţă mai mare la pacienţii din grupul cu pancolită, nu este cu semnificaţie statistică în relaţia dintre RCUH şi prezenţa manifestărilor extraintestinale (tab. III)

Manifestările articulare au fost întâlnite la 38/83 pacienţi (45,8%): 21 pacienţi cu manifestări de tip central (55,3%) şi 17 cu manifestări de tip periferic (44,7%). În raport cu nivelul de extindere al leziunilor inflamatorii intestinale, manifestările articulare au fost mult mai frecvente la pacienţii cu pancolită comparabil cu cei cu proctită şi colită stângă (χ^2 = 0,26; GL = 2; p = 0,88).

Manifestări hepatobiliare. La 66 de pacienţi au fost constatate modificări ale probelor funcţionale hepatice, dintre care 28 (33,7%) au fost considerate în cadrul manifestărilor extraintestinale şi 38 (45,8%) datorate etiologiilor virale B şi C, toxic medicamentoase sau prin consum de alcool (tab. IV).

Manifestările hepatobiliare asociate RCUH sunt mai frecvent întâlnite la bărbaţi (66,7%). În raport cu nivelul de extindere al leziunilor inflamatorii intestinale, manifestările hepatobiliare au fost mult mai frecvente la pacienţii cu colită stângă comparabil cu cei cu pancolită sau proctită (χ^2 = 0,72; GL = 2; p = 0,70).

Manifestările cutanate au fost observate la 10/83 pacienţi (12,3%). Ele sunt mai comune la femei (60%). Eritemul nodos a fost manifestarea cutanată cea mai frecvent întâlnită la 5 pacienţi (6,2%). În RCUH manifestările cutanate sunt mult mai frecvente în cadrul bolii extinse.

Manifestările oculare apar la 7 pacienţi (8,4%). Prevalenţa lor este mai mare la bărbaţi (57,1%). Conjunctivita (42,7%), uveita (28,6%), episclerita (28,6%) au fost cel mai frecvent raportate şi în special în primul an al bolii. În RCUH, majoritatea pacienţilor cu manifestări oculare au pancolită (42,8%) şi colita stângă (28,5%)

TABELUL III

Manifestări extraintestinale în raport cu extensia leziunilor

ME	Pancolită		Colită stângă		Proctită	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Articulare	15	12,4	13	10,7	10	8,3
Hepatobiliare	16	13,2	32	26,4	18	14,9
Cutanate	5	4,1	3	2,5	2	1,7
Oculare	1	0,8	3	2,5	3	2,5

TABELUL IV

Distribuţia pacienţilor cu modificări ale probelor funcţionale hepatice

Afecţiune hepatică	Nr. cazuri	%
HVC	11	16,7
HVB	5	7,6
Hepatită cronică toxică	22	33,3
Hepatită satelită	**9**	**13,6**
Steatoză	**14**	**21,2**
Colangită sclerozantă	**5**	**7,6**
Total	66	100

DISCUŢII

Prin frecvenţa asocierii cu RCUH cât şi prin implicaţiile clinico-terapeutice, manifestările extraintestinale deţin un rol important în cadrul bolii. Cunoaşterea diverselor manifestări extraintestinale prezintă un interes multiplu:

- teoretic - existenţa lor depăşeşte cadrul obişnuit al unei afecţiuni intestinale şi chiar digestive;
- diagnostic - în sensul că unele din ele pot prezenta primele manifestări clinice ale RCUH devansând manifestările intestinale cu luni sau chiar ani;
- terapeutic - aceste manifestări pot interfera cu tratamentul RCUH şi pot agrava evoluţia bolii.

Evaluarea prevalenţei reale a manifestărilor extraintestinale în RCUH este dificilă de realizat, atât timp cât nu se poate face o distincţie netă între manifestările extraintestinale adevărate, cu substrat imunogenetic comun cu al RCUH şi grupul de manifestări extraintestinale, consecinţa efectelor secundare şi a complicaţiilor terapiei specifice bolii (1,4). Prevalenţa de 13% constatată în studiul nostru este asemănătoare cu cea raportată de majoritatea autorilor. O prevalenţă mai mică este raportată în China de Jiang, care, pe o serie de 10218 pacienţi cu RCUH găseşte o frecvenţă de 6,1% a manifestărilor extraintestinale (5). Gumast et al. raportează o prevalenţă a manifestărilor extraintestinale de 21% pe o serie de 1274 pacienţii cu RCUH (6). Rezultate similare sunt raportate şi pe alte serii vest europene. În Ungaria pacienţii cu RCUH asociază manifestări extraintestinale în proporţie de 15% (7). Aceste date relevă o variabilitate geografică a frecvenţei manifestărilor extraintestinale la pacienţii cu RCUH, a căror cauză rămâne necunoscută.

În studiul nostru frecvenţa manifestărilor extraintestinale se corelează cu extinderea procesului inflamator, dar nu şi cu vechimea bolii. La grupul de pacienţi analizaţi procentul redus de pancolite reprezintă un argument în favoarea prevalenţei mai reduse a manifestărilor extraintestinale, chiar dacă în 13,3% din cazuri boala înregistrează o evoluţie de peste 10 ani. De asemenea, nu s-au constatat diferenţe semnificativ statistic între pacienţii cu RCUH cu manifestări extraintestinale şi cei cu RCUH şi fără manifestări extraintestinale sub aspectul severităţii bolii (clinic şi morfologic). Numărul de manifestări extraintestinale dezvoltate nu se corelează cu vârsta pacienţilor şi extinderea leziunilor (χ^2 = 0,86, GL = 1; p = 0,35).

Asocierea afectării articulare la o boală intestinală reprezintă cea mai frecventă manifestare extraintestinală (8,9). Similar cu rezultatele raportate de către alţi autori, în studiul nostru manifestările articulare au fost cele mai frecvente, femeile fiind mai afectate. Nu este foarte clar de ce manifestările articulare deţin ponderea în grupul manifestărilor extraintestinale, dar argumente imunogenetice (substratul imunogenetic comun cu RCUH) şi ponderea lor în populaţia feminină susţin ipoteza că asocierile autoimune cu RCUH sunt mai frecvente la femei (10). În raportarea manifestărilor articulare trebuie avut în vedere şi dificultatea diferenţierii între artropatie şi artralgie pentru cazurile de RCUH cu artrită la debut, aspect care poate determina subevaluări sau supraestimări ale prevalenţei, mai ales în analizele de tip retrospectiv (7).

Manifestările articulare se asociază cu alte manifestări la 14,4% dintre pacienţi. În studiul nostru afectarea articulară periferică evoluează simultan cu puseul de acti-

vitate şi apare la pacienţii cu colită extinsă.

Spondilita anchilozantă a fost diagnosticată la 9 pacienţi (10,8%); în 3 cazuri (3,6%) interesarea articulară axială a precedat manifestările intestinale ale RCUH. La o pacientă colonoscopia a evidenţiat modificări inflamatorii minore.

Sacroileita în general se asociază cu alte manifestări extraintestinale şi cu forme clinice de RCUH frust simptomatice (11). În studiul nostru sacroileita a fost diagnosticată la 7 pacienţi (8,4%) care prezentau manifestări intestinale minime, aspect care ridică probleme pentru diagnosticul bolii intestinale.

Prevalenţa exactă a modificărilor hepatice este dificil de determinat, din cauză că modificările histologice hepatice nu selectează un grup de pacienţi. Determinarea cointeresării ficatului în RCUH are semnificaţie prognostică, boala prezentând o evoluţie nefavorabilă. Frecvenţa manifestărilor hepatice secundare RCUH, forma anatomoclinică de hepatopatie care prezintă un factor comun cu boală intestinală, sau consecinţa unor substanţe terapeutice, sunt probleme incomplet clarificate până în prezent. Modificări minime hepatice sunt considerate comune în cadrul RCUH la pacienţii fără expresie biochimică a bolii hepatice, dar predictive pentru riscul complicaţiilor hepatobiliare (4).

Gradul afectării hepatice se corelează de cele mai multe ori cu extensia şi vechimea rectocolitei, aspect constatat şi în studiu nostru, în general după o evoluţie de peste 10 ani. Excepţie face colangita sclerozantă (CS),care de regulă precede debutul clinic al RCUH. De fapt 66,7% din pacienţii cu CS prezintă forme asimptomatice sau frust simptomatice de RCUH, ceea ce impune supravegherea colonoscopică a tuturor pacienţilor cu CS (12). În studiul nostru CS a fost diagnosticată la 5 pacienţi pe bază de date clinice, biochimice, imagistice (MRI). Deşi diagnosticul afecţiunii hepatice a fost stabilit simultan cu diagnosticul de RCUH în 4 cazuri, dacă se au în vedere particularităţile clinico-evolutive ale celor două afecţiuni, durata bolii nu poate fi precizată cu exactitate.

Asocierea la RCUH a unei largi variaţii de manifestări cutanate este bine cunoscută. În acord cu datele din literatură, eritemul nodos a fost cel mai frecvent raportat şi corelat cu stadiul de activitate al bolii; este mai frecvent la femei şi a apărut în interval de 1-2 ani de la debutul bolii (13,14).

Manifestările oculare au fost constatate la 7 pacienţii în special la bărbaţi. Există o asociere bine stabilită cu stadiul de activitate al bolii dar nu şi cu gradul de extensie sau de severitate. Leziunile oculare apar în puseele severe de RCUH cu evoluţie îndelungată şi coexistă cu alte manifestări extraintestinale ale bolii (15,16). S-a constatat că manifestările oculare persistă şi în perioada de remisiune, ceea ce recomandă o examinare oftalmologică de rutină a tuturor pacienţilor cu RCUH.

CONCLUZII

Manifestările extraintestinale apărute în cursul evoluţiei RCUH afectează majoritatea sistemelor de organe. Momentul apariţiei manifestărilor extraintestinale la un pacient cu RCUH este necunoscut. Din aceste considerente pacienţii cu risc pentru dezvoltarea manifestărilor extraintestinale ar trebui evaluaţi şi supravegheaţi de către reumatologi, dermatologi, oftalmologi şi alţi specialişti Apariţia manifestărilor extraintestinale înaintea simptomelor intestinale specifice RCUH impune evaluarea colonului.

BIBLIOGRAFIE

1. Bernstein CN, Blachard JF, Rawsthome P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in Inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122.
2. Das KM, Vecchi M, Sakamak SA. A shared and unique epitop(s) on human solitis skin and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterol* 1990; 98: 464-469.
3. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-391.
4. Fodor O, Stănescu L, Dejica D. *Rectocolita hemoragică*. Bucureşti: Ed. Academiei, 1979.
5. Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161.
6. Dinic BR, Nagorni A,Katic V,Bjelakovic G. Clinical extraintestinal manifestation of ulcerative colitis. *Medicine and Biology* 2003; 10 (3): 139-144.
7. Lakatos L, Tunde, Guyla D, Zsuzsanna B, Pal K, Arpad T, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World Gastroenterol* 2003; 9 (10): 2300-2307.
8. Gheorghe L, Oproiu AI. Afecţiuni inflamatorii de etiologie neprecizată (boala Crohn şi rectocolita ulcero-hemoragică). In: Gherasim L editor. *Medicină Internă. Bolile digestive, hepatice, pancreatice*. vol III. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 503-544.
9. Levine JB. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. In: Kirsner Jbeditor. Inflammatory Bowel Disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Sounders Comp, 2000; 397-409.
10. Tromm A, May D, Almer E et al. Cutaneous manifestation in inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 137-144.
11. Brynskov J, Binder U. Arthritis and the gut. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 1: 997-999.
12. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1991; 100: 1319-1323.
13. Delaporte E. Skin manifestation of inflammatory bowel disease: clinical and therapeutic issues. *Res Clin Forums* 1998; 20 (1): 209-213.
14. Storwick GS, Prihoda MB, Fulton RJ, Wood WS. Piodermatitis-pyostomatitis vegetans: A specific marker for inflammatory bowel disease *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 336-341.
15. Rajapakse RO, Korelity BI. Ulcerative colitis. In: Mc Nally PR editor. *GI/Liver Secrets*. 2nd ed. Philadelphia: 2001, 304-311.
16. Greetein AJ, Janowitz HD, Sacher DB. The extraintestinal complications of Crohn disease and ulcerative colitis, a study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-412.

NOUTĂŢI

CEFTOBIPROL - O NOUĂ β-LACTAMINĂ

Apariţia şi diseminarea permanentă a rezistenţei bacteriilor la antibiotice impun standardizarea sistemului de supraveghere a antibioticorezistenţei şi o strategie a controlului acesteia. În plus se impune apariţia urgentă de noi antibiotice active asupra patogenilor rezistenţi. Ceftobiprol este o nouă β-lactamină cu acţiune bactericidă asupra stafilococilor meticilinorezistenţi dar şi asupra majorităţii cocilor gram-pozitivi cu semnificaţie clinică (stafilococi meticilino-sensibili, pneumococi sensibili şi rezistenţi la penicilină, enterococi sensibili la ampicilină) şi bacililor gram-negativi (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp.) (G.M. Rossolini, Redesigning β-lactams to combat resistance: summary and conclusions. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 30-32).

Carmen Pânzaru

DIFICULTĂŢI ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE LA COPIL

Nicoleta Brînză[1], Tr. Mihăescu[2]
1 Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Pneumologie

DIFFICULTIES IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN (Abstract): The management of pulmonary tuberculosis in children in Romania is done according to ERS, WHO and IUATLD recommendations, Iaşi area being included since 1998 in the pilot study. **Material and method**: We analyzed in a descriptive and retrospective study 254 children with pulmonary tuberculosis admitted to the Iaşi Department of Pediatric Lung Diseases in the interval January 2000 - December 2005. The surveyed parameters included: treatment course, side effects of antituberculous drugs, and an assessment of the cases at the end of treatment. **Results**: This analysis revealed: 98.8 % were new cases, 47.2% had received four-drug regimen for the first 2 months, 46.9% 3-drug regimen and 5.9% individualized treatment. Of the four-drug regimen 92.5% cases were treated with ethambutol. Of the 5.9% with individualized treatment 12 cases had tuberculosis and HIV/AIDS, out of which 2 with MDR tuberculosis, and 1 case with virus B hepatitis; all of them had fluroquinolones added as well as a longer period of treatment. Side effects of antituberculous medication were encountered in 4.1%, most frequent being toxic hepatitis (2.5%). Patient evaluation at the end of treatment was done according to WHO recommendations: treatment was completed in 70.5% of cases, cured: 23.6% of the cases; relapses in 2.8%, deceased in 2.8% cases. **Conclusions**: Pulmonary tuberculosis treatment in children is difficult and must take into consideration their age and nutrition status as well as the side effects and drug combinations.
Key words: PULMONARY TUBERCULOSIS, TREATMENT, CHILDREN

Managementul tuberculozei la copil în România se realizează în general după recomandările Comitetului de lucru al European Respiratory Society (ERS), OMS şi International Union Tuberculosis Lung Disease (IUATLD), Regiunea Europa. Scopul acestui studiu este de a evidenţia diferite aspecte legate de tratamentul tuberculozei pulmonare la copil.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat un studiu descriptiv şi retrospectiv pe un număr de 254 de copii cu vârsta medie de 6,99 ani trataţi în perioada ianuarie 2000 - decembrie 2005, pentru tuberculoză pulmonară, în serviciul de ftiziopediatrie a Spitalului Clinic de Pneumologie Iaşi.

Tratamentul cu tuberculostatice a fost instituit conform recomandărilor OMS menţionându-se: schemele de tratament cu tuberculostatice, efectele adverse ale tuberculostaticelor, evaluarea cazurilor la sfârşitul tratamentului.

REZULTATE

Pacienţii au fost încadraţi în următoarele categorii de tratament conform recomandărilor OMS: cazurile noi au reprezentat 98,8%, iar recidivele de 1,2% fiind înregistrate la 3 copii cu infecţie HIV/SIDA.

Tratamentul cu tuberculostatice a fost efectuat conform recomandărilor OMS după cum urmează: 47,2%, categoria I (2H(HIN) R(Rifampicină)Z(Pirzinamidă)E(Etambutol) + 4HR3/7), 46,9% categoria III (2HRZ + 4HR3/7), iar 5,9% categoria IV (tratamente individualizate). Dozele de tuberculostatice s-au administrat conform recomandărilor OMS, iar în faza de atac tratamentul s-a administrat sub directă observare.

La categoria I de tratament doar 9 copii au urmat tratament cu streptomicină (7,5%) în faza intensivă, restul urmând tratament cu etambutol (92,5%). În această ultimă categorie au fost incluse şi cazurile de tuberculoză pulmonară asociate cu infecţie HIV/SIDA ce nu au primit inhibitori de proteaze în primele 2 luni de tratament cu tuberculostatice (53,4%).

La categoria IV de tratament au fost incluse 12 cazuri de tuberculoză pulmonară cu infecţie HIV/SIDA (46,6%), 2 cazuri de recidivă tuberculoză pulmonară Multi Drug Rezistant (MDR), 1 caz de tuberculoză pulmonară cu hepatita acută tip A din care:

- 8 cazuri noi de tuberculoză pulmonară şi infecţie HIV/SIDA tratate cu inhibitori de proteaze (6 cazuri cu 2HZEQ (fluorochinolonă) + 10HE şi două cazuri cu 2HZE + 10HE),
- 2 cazuri de recidivă de tuberculoză pulmonară şi infecţie HIV/SIDA tratate cu 2HZEQ + 12ZE,
- 2 cazuri de tuberculoză pulmonară MDR şi infecţie HIV/SIDA, (2HZEQ + 12ZE),
- 2 cazuri cu tuberculoză pulmonară MDR tratate cu 2ZEQ Etionamida + 12ZQ şi 2ZESQ + 10ZQ,
- 1 caz asociat cu hepatită acută tratat 2RES + 10 luni RE.

Efectele adverse la tuberculostatice au fost în proporţie de 4,1%.

S-a înregistrat un procent de 2,5% de hepatită toxică (simptome digestive şi sindrom de hepatocitoliză moderată) imediat după instituirea tratamentului cu H şi Z, fapt ce a necesitat întreruperea acestora până la normalizarea probelor hepatice şi reluarea lor în doze crescătoare deoarece 5 cazuri prezentau forme grave de tuberculoză, iar un caz context epidemiologic de tuberculoză MDR. Două cazuri (0,8%) au prezentat reacţie adversă la etambutol (vedere înceţoşată, lăcrimare) care a fost înlocuit cu streptomicină. Două cazuri (0,8%) au prezentat o erupţie cutanată urticariană la H care s-a ameliorat după antihistaminice, permiţând continuarea tratamentului cu H (fig. 1).

Evaluarea pacienţilor la sfârşitul tratamentului s-a efectuat de asemenea conform recomandărilor OMS: tratament încheiat în 70,5% din cazuri, caz vindecat în 23,6%

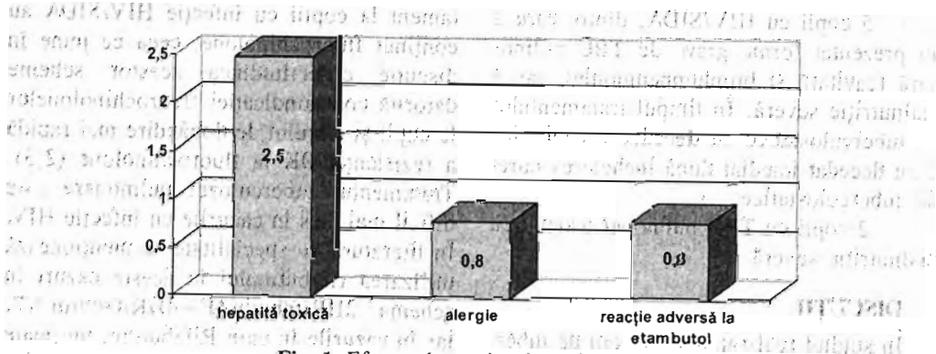


Fig. 1. Efecte adverse la tuberculostatice

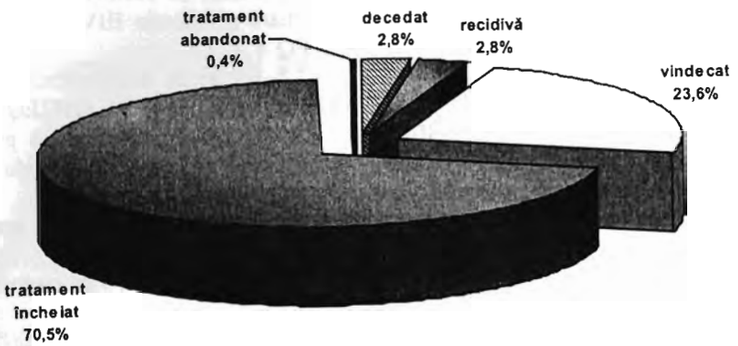


Fig. 2. Evaluarea cazurilor de tuberculoză pulmonară

din cazuri, recidive în 2,8% din cazuri, decedaţi în 2,8% din cazuri (fig. 2).

Recidivele s-au semnalat la 7 copii, cauzele fiind:

- în 3 cazuri cu malnutriţie şi lipsă de complianţă la tratament,
- 2 cazuri de infecţie HIV/SIDA cu tuberculoză pulmonară tratate cu categoria I de tratament
- 2 cazuri cu infecţie HIV/SIDA cu tuberculoză pulmonară tratate cu categoria IV de tratament cu fluorochinolone în faza intensivă de tratament.

În 2 cazuri recidivele au fost cu BK rezistent la HR.

Decesele produse au survenit în cursul şi după încheierea imediată a tratamentului cu tuberculostatice într-un procent de 2,8% la:

- 5 copii cu HIV/SIDA, dintre care 2 au prezentat forme grave de TBC pulmonară (cavitară şi bronhopneumonie), iar 3 malnutriţie severă. În timpul tratamentului cu tuberculostatice au decedat 3 copii, iar 2 au decedat imediat după încheierea curei de tuberculostatice.
- 2 copii cu TBC pulmonar asociat cu malnutriţie severă.

DISCUŢII

În studiul realizat cazurile noi de tuberculoză pulmonară au reprezentat majoritatea cazurilor, realizându-se într-o proporţie aproape egală tratament cu tuberculostatice categoria I şi III conform recomandărilor OMS, cu tratament sub directă observare în faza intensivă (1).

În cadrul categoriei I de tratament majoritatea pacienţilor au efectuat tratament cu etambutol.

Într-un procent redus (5,9%) tratamentele au fost individualizate: cazuri cu infecţie HIV tratate cu inhibitori de proteaze, recidive de tuberculoză pulmonară la copii cu infecţie HIV (schemele au inclus fluorochinolone), cazuri de tuberculoză pulmonară MDR (tuberculostaticele incriminate au fost excluse), cazuri cu hepatite asociate (tuberculostaticele hepatotoxice au fost eliminate) la care timpul de tratament a fost prelungit. Schemele individualizate de tratament la copiii cu infecţie HIV/SIDA au conţinut fluorochinolone, ceea ce pune în discuţie corectitudinea acestor scheme datorită contraindicaţiei fluorochinolonelor la copii şi riscului de dobândire mai rapidă a rezistenţei BK la fluorochinolone (2,3). Tratamentul tuberculozei pulmonare este dificil mai ales în cazurile cu infecţie HIV. În literatura de specialitate se menţionează utilizarea rifabutinului în aceste cazuri în schema: 2HRifabutinZE+4HRifabutin 3/7, iar în cazurile în care Rifabutinul nu poate fi utilizat, schemele de tratament ar fi:

2HSZE +7HSZ 3/7 sau 2HEZS + 10HEZ. În cazurile cu tuberculoză pulmonară MDR cu infecţie HIV/SIDA se recomandă înlocuirea HR cu două tuberculostatice (aminoglicozide, capreomicină, fluorochinolone) şi prelungirea tratamentului 24 de luni după negativarea culturilor (4).

Cel mai frecvent efect advers a fost hepatita toxică apărută imediat după instituirea tratamentului cu H, Z, ceea ce a impus întreruperea temporară a acestora până la normalizarea probelor hepatice, tratament hepatoprotector şi repetarea probelor hepatice odată pe săptămână în primele două luni de tratament. Apariţia tulburărilor de vedere după administrarea etambutolului, în studiul realizat, subliniază importanţa contraindicării etambutolului sub vârsta de 7 ani şi monitorizarea clinică şi oftalmologică a pacientului tratat cu etambutol (5).

Cauzele recidivelor au fost: malnutriţia, lipsă de complianţă la tratament, proasta absorbţie a tuberculostaticelor la nivel intestinal la cei cu infecţie HIV/SIDA, tratamentul cu fluorochinolone, durată necorespunzătoare de tratament, dirijarea copiilor cu infecţie HIV/SIDA cu tuberculoză vindecată în instituţii unde exista context de tuberculoză pacientul neurmând chimioprofilaxie cu H timp îndelungat.

Decesele s-au produs la 2 copii cu infecţie HIV/SIDA după încheierea tratamentului cu tuberculostatice, neputându-se preciza cauzele decesului, dar la care s-a suspicionat drept cauză de deces o infecţie cu germeni oportunişti. Hesseling menţionează într-un studiu că, la copii HIV şi tuberculoză pulmonară confirmată trataţi cu antiretrovirale şi tuberculostatice, aceştia au risc de deces mai mare după completarea tratamentului tuberculostatic prin infecţii nontuberculoase, fiind astfel necesară optimizarea şi monitorizarea terapiei antituberculoase la copiii infectaţi HIV şi creşterea accesului la terapia preventivă a tuberculozei (6).

Restul deceselor s-au produs în forme grave de tuberculoză (bronhopneumonie şi tuberculoză cavitară) la care depistarea bolii s-a făcut într-un stadiu tardiv şi la cazuri asociate cu malnutriţie, la care organismul nu a mai avut resurse de răspuns la tratamentul cu tuberculostatice.

CONCLUZII

Tratamentul tuberculozei pulmonare la copil este dificil şi trebuie să ţină cont de particularităţile de vârstă, starea de nutriţie, de efectele adverse ale tuberculostaticelor şi de asocierile medicamentoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Migliori GB, Raviglione MC et al. Tuberculosis management in Europe. *Eur Resp J* 1999; 14: 978-992.
2. Fujiwara et al. *Treatment of Tuberculosis. Clinical of Tuberculosis. A Comprehensive International Approach*. New York: Marcel Dekker Inc, 1999, 401-420.
3. Wang J-Y, Hsueh P-R, Jan I-S et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Tb Control* 2006, 61: 903-908.
4. Sfartz S, Dumitraş S. Infecţia cu *M. tuberculosis* şi sindromul de imunodeficienţă dobândită. In: *Tuberculoza, mic tratat de pnemologie*. Iaşi: Ed. EditDAN, 2002, 207-215.
5. Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical Tuberculosis*. 2nd ed. London: Macmillan Education Ltd, 1999, 29-87.
6. Hesseling AC, Schaaf SH, Westra AE et al. Outcome of HIV-infected children with culture-confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005, 17: 1117-1147.

FACTORII PROGNOSTICI ŞI EVOLUŢIA PACIENŢILOR VÂRSTNICI CU CANCERE BRONHO-PULMONARE NON-MICROCELULARE AVANSATE

Dana Clement[1], L. Miron[2], M. Marinca[2]
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica de Oncologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Oncologie

AGE-RELATED PROGNOSTIC FACTORS AND TREATMENT RESULTS FOR ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) (Abstract): There is much debate whether the choice of management for elderly patients with locally advanced, inoperable NSCLC with good performance status (PS) should be made entirely on terms of age. **Material and method**: We compared the results of chemotherapy (CT), radiotherapy (RT) and chemo-radiotherapy (CT-RT) of the elderly with those of younger patients, and studied predictive factors for survival in these age groups. 231 patients with advanced NSCLC were included in this study, being grouped by age: > 65 years (148p, 64.1%) versus < 65 years old (83p, 35.9%). Univariate analysis and Cox regression models were used to assess significance of variables for prediction of survival. **Results**: Mean overall survival (OS) for the whole group was 11.48 months (median 9.0 months); no significam difference in median OS was found between elderly and younger patients (11.55 vs. 11.65 months, p=0.537). Univariate analysis revealed significant survival benefits in both age groups as per weight loss <5%, absence of comorbidities, earlier clinical stage, high initial Hb levels, longer time-to-progression (TTP) and good PS. Treatment type had different survival impact on the age groups: best median survival in patients > 65 years (14.0 months) was obtained by CT alone, while patients < 65 years benefited more (13.35 months) from sequential CT-RT. Logistic regression model identified 5 variables to be significant for survival in all patients: PS, extent of disease, hemoglobin (Hb), TTP and age. When applied to the elderly group, only 4 variables had predictive value: extent of disease, Hb, TTP and presence of comorbidities. Treatment toxicity did not differ significantly between age subsets, except for renal toxicity, which was greater in elderly patients. Age should not be a choice-limiting item for the treatment of advanced NSCLC. **Conclusion**: An active therapeutic approach, such as chemotherapy, can be feasible, effective and well tolerated in selected elderly NSCLC patients with a good PS and no associated comorbidities. **Key words**: NON-SMALL CELL LUNG CANCER, ELDERLY, TREATMENT, PROGNOSTIC FACTORS

Cancerul bronho-pulmonar (CBP) reprezintă cea mai frecventă neoplazie în lume şi principala cauză de mortalitate prin cancer din ţările vest-europene.

Formele histologice de cancer bronho-pulmonar non-microcelular (CBPNM) reprezintă 80-85% din totalitatea cancerelor pulmonare. Deoarece majoritatea pacienţilor sunt diagnosticaţi în stadiu metastatic, tratamentul paliativ este singura modalitate terapeutică (1).

Mai mult de 50% din formele avansate de CBPNM sunt diagnosticate la pacienţii mai vârstnici de 65 ani iar 30-40% din

cazuri sunt diagnosticate la pacienţi de peste 70 ani. Datorită fenomenului de îmbătrânire a populaţiei se aşteaptă ca prevalenţa CBP la vârstnici să crească (2).

Pacienţii vârstnici şi pacienţii cu status de performanţă scăzut au fost istoric excluşi din studiile mari randomizate, ca urmare există puţine date disponibile care să ghideze conduita terapeutică la aceste subgrupe de pacienţi. Ca urmare, strategiile terapeutice variază substanţial, de la terapia paliativă la asociaţiile chimioterapice (3).

Tratamentul chimioterapic la vârstnici prezintă dificultăţi legate de doze şi toxicitate. Scăderea funcţiei hepatice, renale şi medulare creşte toxicitatea regimurilor actuale utilizate în tratamentul CBP avansate. Datorită acestor complicaţii, monochimioterapia este frecvent recomandată ca tratament chiar de ghidurile terapeutice actuale (4).

Studiul nostru a urmărit identificarea subgrupului de pacienţi vârstnici cu CBPNM avansate care pot beneficia de chimioterapie şi protejarea subgrupului de pacienţi la care acest tratament poate determina efecte detrimentale asupra supravieţuirii şi calităţii vieţii.

OBIECTIVE

Obiectivul principal al studiului l-a reprezentat analizarea unui lot semnificativ de pacienţi cu cancere bronho-pulmonare non-microcelulare, forme avansate de boală (avansate loco-regional sau metastatice) trataţi cu chimioterapie sau/şi radioterapie. De asemenea s-a urmărit compararea lotului pacienţilor vârstnici (>65 ani) cu cel al pacienţilor cu vârste <65 ani pentru evidenţierea diferenţelor în ceea ce priveşte supravieţuirea generală, răspunsul la tratament, precum şi identificarea unor parametri clinici, biologici sau terapeutici cu valoare prognostică asupra răspunsului la tratament (valoare predictivă) şi a supravieţuirii generale (prognostic).

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost studiat un lot de pacienţi cu forme local avansate sau metastatice de CBPNM. Pacienţii au fost recrutaţi retrospectiv dintre cei trataţi în Clinica de Oncologie-Radioterapie a Spitalului Clinic de Urgenţă "Sf. Spiridon" precum şi în ambulatoriul de specialitate al spitalului în perioada 1999-2004. Au fost incluşi în studiu 231 de pacienţi, dintre care 148 cu vârste de peste 65 de ani şi 83 pacienţi „tineri" (vârste < 65 ani), cu boală confirmată citologic sau histologic ca aparţinând categoriei de carcinom non-microcelular (subtipurile histologice de carcinom scuamocelular, adenocarcinom sau carcinom cu celulă mare), cu forme local avansate de boală considerate inoperabile (stadiile IIIA sau IIIB), sau forme metastatice (stadiul IV). Răspunsurile au fost evaluate prin studii imagistice la fiecare două cicluri de chimioterapie utilizând *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

Plan terapeutic

Pacienţii cu stadii local avansate de CBPNM au fost trataţi în modalităţi diferite.

Radioterapia (RT) a fost luată în considerare la pacienţii cu forme de boală local avansate, fie singură fie în asociaţie cu chimioterapia. RT a fost efectuată fie cu intenţie curativă, la pacienţii în stadii IIIA, fie cu intenţie paliativă la cei în stadii IIIB, sau pentru diverse simptome în stadii metastatice (ex. în scop antalgic, hemostatic, de dezobstrucţie). În prezenţa revărsatului pleural nu s-a administrat RT.

În lotul de studiu, chimioterapia (CT) a fost administrată în următoarele modalităţi:

- secvenţială (de inducţie) înaintea RT
- simultană (concomitentă) cu RT
- primară (ca metodă terapeutică unică).

Chimioterapia de inducţie a constat în mare parte din protocoale pe bază de săruri de platină (cisplatin, carboplatin). În categoria pacienţilor cu boală avansată se disting:

- cei cu boală avansată loco-regional (stadii III) care au beneficiat de CT fie în cadrul unui tratament multimodal, fie ca secvenţă unică;
- cei cu metastaze la distanţă (stadiul IV) trataţi cu CT exclusivă sau la care RT a fost administrată în scop paliativ, simptomatic.

Stadiile local avansate au fost tratate prin:
- CT de inducţie (2-3 cicluri) urmată de radioterapie;
- CT concomitent cu RT; această asociere a constat în general în administrarea a 2 serii de CT (pe bază de platină) la 3 săptămâni interval sau monochimioterapie cu cisplatin săptămânal concomitent cu RT.

Chimioterapia exclusivă a fost administrată la:
- pacienţi cu boală local avansată cu contraindicaţii pentru RT (ex. pleurezie, comorbidităţi);
- pacienţi ce au refuzat RT;
- pacienţii cu stadii metastatice.

Date parametriale

Datele disponibile din foile de observaţie au fost grupate pentru analiză în:

I. Date cu privire la pacient: vârstă, sex, statutul de fumător, status de performanţă, prezenţa pierderii ponderale, a comorbidităţilor, numărul şi natura acestora, intervalul de timp de la diagnostic la tratament, valoarea hemoglobinei la diagnostic, valoarea LDH la diagnostic, valoarea analizelor de laborator ce reliefează funcţia hepatică şi renală.

II. Date cu privire la tumoră: localizarea pulmonară, leziune măsurabilă/evaluabilă, extensia tumorală, stadiu, forma histologică, prezenţa metastazelor precum şi localizarea acestora.

III. Date cu privire la tratament: tipul tratamentului administrat (CT şi/sau RT), modul de administrare, modalitatea de asociere când este cazul:
- RT (doză totală, mod de administrare, intenţia terapeutică – curativă sau paliativă, modalitatea de asociere cu chimioterapia când este cazul, răspunsul la tratament);
- CT (tipul de protocol, numărul de cure, intenţia tratamentului, răspunsul la tratament, timpul până la recidivă când este cazul, tipul chimioterapiei pentru recidivă).

Au rezultat un număr de variabile cu potenţial impact prognostic ce au fost supuse analizei uni- şi multivariate pentru a stabili semnificaţia acestora asupra supravieţuirii şi răspunsului la tratament.

TABELUL I

Caracteristicile lotului de studiu

Variabilă	Categorii	Nr. pacienţi	%
Sex	Masculin/ feminin	215/16	93/7
Vârstă	< 65 ani/ > 65 ani	83/148	64/36
Statut de fumător	Fumător/ nefumător	221/10	95/5
Status de performanţă	IK > 70%/ IK <70%	133/98	58/42
Scădere ponderală	< 5%/ > 5%	102/129	44/56
Stadiul bolii	IIIA/ IIIB/ IV	84/87/60	36/38/26
Histologie	Carcinom scuamos/ adenocarcinom/ carcinom nediferenţiat	169/51/11	73/22/5
Comorbidităţi	Nu/ da	119/112	52/48
Nr. comorbidităţi	0/ 1/ 2/ >3	118/66/38/9	51/29/4
Valoarea hemoglobinei	> 11 g%/ < 11 g%	163/68	71/29
Tip tratament	CHT-RT/ CHT/ RT	90/61/80	39/26/35
Doza de RT	< 40 Gy/ 40-50 Gy/ > 50 Gy	83/70/20	36/30/19
Nr. cure CHT	< 4 cure/ > 4 cure	79/68	34/30
Răspuns la tratament	RC/ RP/ BS/ BP	1/47/111/72	1/20/49/30
Timp până la progresie	< 6 luni/ > 6 luni	103/128	45/55

REZULTATE

Au îndeplinit criteriile de includere în studiu 153 de pacienţi cu CBPNM. Caracteristicile lotului de studiu sunt prezentate în tabelul I.

S-au comparat ratele de supravieţuire în funcţie de tratamentul administrat la cele 2 categorii de vârstă. De remarcat că în cazul pacienţilor vârstnici cea mai bună supravieţuire s-a obţinut cu chimioterapia exclusivă (14 luni), urmată de tratamentul radio-chimioterapic secvenţial (12,6 luni) şi radio-chimioterapia concomitentă (10,1 luni). Radioterapia exclusivă a prezentat cele mai scăzute rate de supravieţuire (9,1 luni). În sublotul pacienţilor „tineri", cea mai bună supravieţuire s-a obţinut cu tratamentul multimodal chimio-radioterapic secvenţial (13,3 luni), urmată de tratamentul chimio-radioterapic concomitent (12,6 luni), de chimioterapia exclusivă (10,4 luni) şi în cele din urmă de radioterapia exclusivă (10 luni). De remarcat că diferenţele de supravieţuire au fost semnificative statistic, în special la pacienţii vârstnici (p=0.013)

Analizele exploratorii de subseturi

Analiza univariată a factorilor de prognostic pentru supravieţuire, în funcţie de categoria de vârstă, a urmărit evaluarea supravieţuirii lotului pacienţilor vârstnici în funcţie de diferiţi factori prognostici şi compararea cu supravieţuirea lotului pacienţilor cu vârste <65 ani. In cazul analizei univariate, nu au existat diferenţe între factorii identificaţi cu impact semnificativ prognostic asupra supravieţuirii. Astfel, din 20 de factori studiaţi, următoarele variabile au prezentat semnificaţie statistică asupra supravieţuirii: statusul de performanţă al pacienţilor evaluat prin indicele Karnofsky (IK), scăderea ponderală cu mai mult de 5% din greutatea corporală la diagnostic, prezenţa comorbidităţilor, valoarea hemoglobinei la începutul tratamentului, stadiul bolii, tratamentul chimioterapic, timpul până la progresia bolii.

Analiza multifactorială a factorilor de prognostic pentru supravieţuire

Influenţa factorilor prognostici studiaţi asupra supravieţuirii a fost ulterior completată printr-o analiză regresională multi-

TABELUL II

Media şi mediana pentru timpul de supravieţuire

cat_varstă tip_tratam		Media				Mediana			
		Estimată	Eroare standard	Interval de încredere 95%		Estimată	Eroare standard	Interval de încredere 95%	
				Limita inf	Limita sup			Limita inf	Limita sup
> 65 ani	ct-rt concom	10.143	.634	8.901	11.385	10.000	1.309	7.434	12.566
	ct-rt secven	12.630	1.528	9.635	15.626	9.000	.678	7.671	10.329
	rt	9.311	1.045	7.263	11.360	7.000	.557	5.908	8.092
	ct	14.000	1.922	10.232	17.768	10.000	.965	8.108	11.892
	Total	11.553	.831	9.924	13.182	9.000	.447	8.123	9.877
< 65 ani	ct-rt concom	12.667	1.667	9.400	15.933	11.000			
	ct-rt secven	13.353	1.138	11.122	15.584	11.000	.832	9.370	12.630
	rt	10.211	1.166	7.925	12.496	10.000	1.051	7.939	12.061
	ct	10.407	.930	8.586	12.229	10.000	.861	8.313	11.687
	Total	11.651	.633	10.410	12.891	11.000	.464	10.091	11.909
Toate	Total	11.588	.578	10.455	12.721	9.000	.371	8.273	9.727

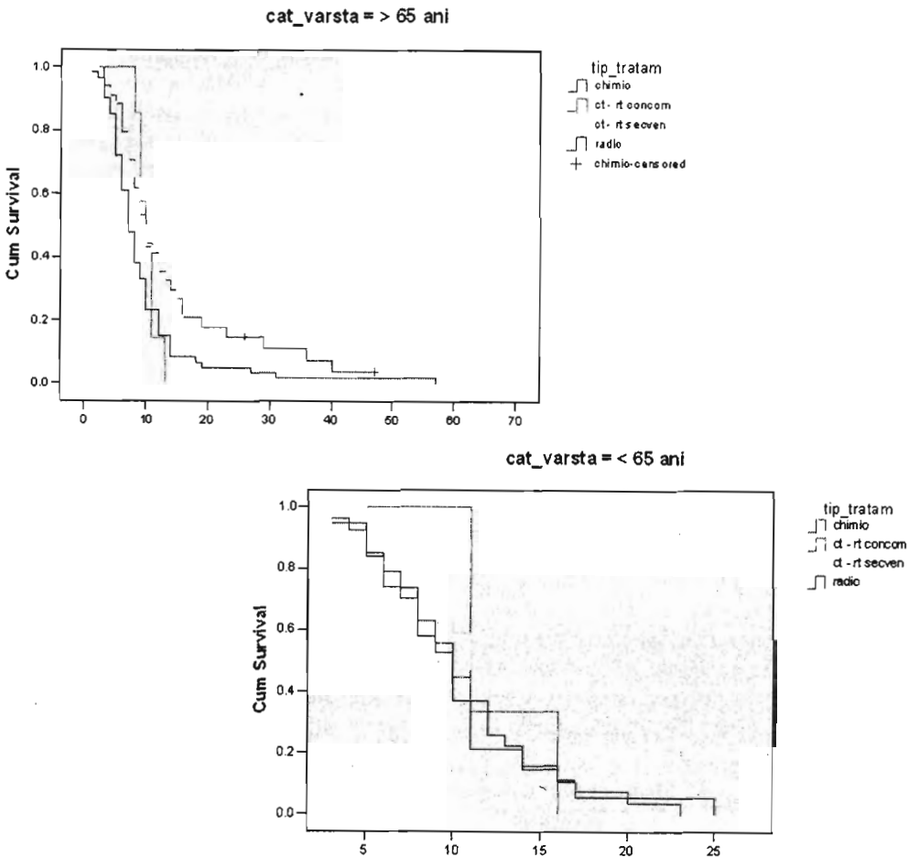


Fig. 1. Supravieţuirea pentru variabila "tip de tratament" în funcţie de variabila "categorie de vârstă"

TABELUL III
Factori predictivi pentru supravieţuire

	Medie	pattern	
		1	2
Indice Karnofsky	.576	.576	.576
Scădere ponderală	.442	.442	.442
Extensia bolii	.740	.740	.740
Hemoglobină	.706	.706	.706
Tratament (1)	.390	.390	.390
Tratament (2)	.264	.264	.264
Răspuns (1)	.004	.004	.004
Răspuns (2)	.203	.203	.203
Răspuns (3)	.481	.481	.481
Timp până la progresie	.446	.446	.446
Comorbidităţi	.515	.515	.515
Categorie de vârstă	.641	1.000	.000

variată Cox.

Regresia Cox a fost efectuată pentru a stabili factorii predictivi pentru supravieţuire. A fost analizată influenţa a nouă factori posibili predictivi ai supravieţuirii, care au prezentat semnificaţie statistică la analiza univariată.

S-a demonstrat că doar cinci din cele nouă variabile-predictori influenţează într-o anumită măsură supravieţuirea: indexul Karnofsky, extensia bolii, valoarea hemoglobinei, intervalul până la progresia bolii şi categoria de vârstă.

Astfel, probabilitatea de deces creşte cu 32% la pacienţii cu IK < 70% (hazard relativ 0,68), cu 33% la pacienţii cu boală diseminată (hazard relativ 0,67), cu 45% la pacienţii cu hemoglobină < 11 g% (hazard relativ 0,55), cu 6% la pacienţii < 65 ani (hazard relativ 0,94) şi cu 411% la pacienţii cu timp de progresie < 6 luni (hazard relativ 5,11).

A fost efectuată analiza multifactorială Cox şi în cazul pacienţilor vârstnici, pentru a evalua factorii prognostici pentru supravieţuire specifici categoriei de vârstă de peste 65 ani.

S-a demonstrat că doar patru din cele opt variabile-predictori analizate influenţează supravieţuirea: extensia bolii, nivelul hemoglobinei, prezenţa comorbidităţilor şi intervalul până la progresia bolii. Astfel, probabilitatea de deces creşte cu 33% la pacienţii cu boală diseminată (hazard relativ 0,67), cu 46% la pacienţii cu hemoglobină < 11 g% (hazard relativ 0,54), cu 22% la pacienţii cu comorbidităţi (hazard relativ 0,78) şi cu 360% la pacienţii cu timp de progresie < 6 luni (hazard relativ 4,60).

DISCUŢII

Acesta reprezintă primul studiu de apreciere a toleranţei chimioterapiei la pacienţii vârstnici cu CBPNM avansate.

Analizând influenţa tipului de tratament asupra supravieţuirii, studiul a evidenţiat că, în cazul pacienţilor vârstnici, cel mai bun tratament este chimioterapia exclusivă, urmat de chimio-radioterapia secvenţială, chimio-radioterapia concomitentă şi radioterapia exclusivă, în timp ce în cazul pacienţilor cu vârste < 65 de ani tratamentul multimodal (chimio-radioterapia secvenţială) este asociat cu cea mai bună supravieţuire, urmat de chimio-radioterapia concomitentă, chimioterapia exclusivă şi radioterapia exclusivă. Studiile din literatura de specialitate prezintă rezultate diferite ale analizei retrospective a supravieţuirii pe categorii de vârstă, în funcţie de tipul de tratament. Astfel, studiul de fază III RTOG 94-10, care a urmărit rezultatele tratamentului multimodal chimio-radioterapic în cazul pacienţilor vârstnici, a demonstrat că aceştia prezintă cea mai bună supravieţuire cu chimio-radioterapie concomitentă faţă de tratamentul secvenţial (22,4 luni *vs.* 10,8 luni) (6).

Studiul de fază III Intergroup, care a urmărit rezultatele chimio-radioterapiei secvenţiale faţă de radioterapia standard sau cea hiperfracţionată, a demonstrat că în cazul pacienţilor vârstnici cea mai bună supravieţuire se obţine cu radioterapia singură, în timp ce în cazul pacienţilor de < 65 ani, supravieţuirea maximă se obţine cu radiochimioterapia secvenţială.

De remarcat ca în cazul pacienţilor vârstnici, spre deosebire de întregul lot, statusul de performanţă nu a fost identificat în analiza multivariată ca factor prognostic cu semnificaţie statistică pentru supravieţuire. Acest rezultat se corelează cu datele din literatură, care subliniază că în cazul pacienţilor vârstnici cu cancer, indicii tradiţionali de evaluare a statusului de performanţă (indicele Karnofsky sau scala ECOG) nu sunt predictori eficienţi pentru răspunsul la tratament, toleranţa terapiei sau pentru supravieţuire (7). Statusul de performanţă precum şi comorbidităţile sunt factori importanţi în determinarea terapiei active oncologice în cazul vârstnicilor, influenţând în

special gradul de toxicitate postterapeutică. Studii efectuate pe cohorte mari de pacienţi vârstnici cu cancer au demonstrat că prin evaluarea statusului de performanţă cu scalele clasice (ECOG, IK) erau omise numeroase probleme medicale geriatrice (8). Realizarea screening-ului prin utilizarea unor instrumente specifice de evaluare geriatrică a relevat, în cazul pacienţilor consideraţi cu status ECOG 0 sau 1, diverse grade de dependenţă fizică sau existenţa unor sindroame geriatrice care nu au putut fi diagnosticate prin evaluarea medicală clasică, dar care pot influenţa toleranţa sau eficacitatea terapiei specifice oncologice (9).

Evaluarea geriatrică este un proces multidimensional, interdisciplinar, care identifică problemele medicale, funcţionale şi psihosociale ale pacientului vârstnic şi ajută la elaborarea unui plan terapeutic corect şi complex (10).

Evaluarea geriatrică include determinarea statusului funcţional cu ajutorul unor scale geriatrice specifice (abilitatea de a fi independent în desfăşurarea activităţilor zilnice, acasă şi în comunitate), evaluarea comorbidităţilor, a condiţiilor medicale coexistente, a statusului nutriţional, a statusului psihologic, a suportului social, precum şi revizuirea medicaţiei pacientului.

Astfel, una dintre marile provocări ale oncologiei geriatrice este promovarea unei interacţiuni între geriatricieni şi oncologi pentru a optimiza managementul pacienţilor vârstnici cu cancer, în concordanţă, desigur, şi cu preferinţa terapeutică a fiecăruia (10).

CONCLUZII

Statusul de performanţă şi comorbidităţile asociate, mai degrabă decât vârsta, reprezintă determinanţii principali în rezultatele chimioterapiei la pacienţii cu CBPNM avansate.

Chimioterapia sistemică este un tratament activ, bine tolerat şi fezabil la anumite categorii de pacienţi cu CBPNM avansate cu vârste mai mari de 65 de ani.

Statusul de performanţă şi comorbidităţile asociate sunt cei mai importanţi parametri decizionali în a diferenţia pacienţii ce pot prezenta beneficii de supravieţuire şi de calitate a vieţii după chimioterapia sistemică şi a exclude subcategoria de pacienţi vârstnici la care chimioterapia poate avea un efect detrimental datorită toxicităţii secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. Gridelli C, Apro M, Ardizzoni A et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly: result of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3125-3137.
2. Booton R, Jones M, Thatcher M. Lung cancer: management of lung cancer in elderly patients. *Thorax* 2003; 58: 711-720.
3. Lilenbaum R. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in special populations. *Oncol* 2004; 18: 1321-1325.
4. Hennessy BT, Hanrahan EO, Breathnach OS. Chemotherapy options for the elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2003; 8: 270-277.
5. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Nat Cancer Instit* 2002; 94 (3): 173-181.
6. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *Cancer J Clin* 2003; 53: 325-341.
7. Gidelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (Miles) phase III randomized trial. *J Nat Cancer Instit* 2003; 94: 362-372.

8. Langer CJ, Hsu C, et al. Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 299a.
9. Lichtman SM. Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. *Cancer Control J Moffitt Cancer Centre* 2003; 10: 445-453.
10. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14): 1824-1843.
11. Terret C, Zulian GB, Naiem A et al. Multidisciplinary approach to the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14): 1876-1881.
12. Langer CJ, Vangel M, Schiller J et al. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: fit elderly patients (70-80 yrs) with NSCLC do as well as younger patients (< 70). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 639 (2571).

NOUTĂŢI

DISTRIBUŢIA ŢESUTULUI ADIPOS ŞI RISCUL DE BOALĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ EVALUAT ÎN CADRUL STUDIULUI EUROPEAN PROSPECTIV NORFOLK

Tipul de distribuţie a ţesutului adipos a fost studiat pentru relaţia sa cu riscul cardiovascular şi, în special, cu boala cardiacă de etiologie ischemică. Studiul prospectiv a analizat statistic, prin regresie proporţională, relaţia dintre distribuţia ţesutului adipos şi boala cardiacă ischemică la 24508 bărbaţi şi femei, cu vârste între 45 şi 79 de ani. Perioada de urmărire a fost de 9,1 ani, timp în care 1708 bărbaţi şi 892 femei au dezvoltat cardiopatie ischemică. După analizarea indicelui de masă corporală şi a celorlalţi factori de risc coronarian, creşterea riscului, raportată numai la indicele abdomino - fesier, a fost de 1,55 la bărbaţi şi 1,91 la femei. Prezenţa obezităţii abdominale a fost mai puternic asociată cu boala cardiacă ischemică decât valoarea indicelui de masă corporală (Canoy D, Boekholdt SM et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort. *Circulation* 2007; 116: 2933-2943).

Corina Dima-Cozma

CAFEINA ŞI FUNCŢIA COGNITIVĂ LA FEMEIE

Cafeina este consumată în întreaga lume pentru acţiunea asupra agilităţii, dispoziţiei şi nicidecum pentru îmbunătăţirea stării de sănătate. Colectivul condus de de Dr. Karen Ritchie (Montpellier) a urmărit printr-un studiu prospectiv, pe o durată de 4 ani, relaţia dintre cafeină şi funcţia cognitivă la persoanele peste 65 de ani. Pentru 7017 persoane (4197 femei, 2820 bărbaţi) din 3 centre diferite (Bordeaux, Dijon, Montpellier) au urmărit consumul de cafea, funcţia cognitivă, apariţia demenţei, factori sociodemografici ce pot contribui la declinul funcţiei cognitive. Rezultatele studiului demonstrează că femeile consumă mai multă cafea decât bărbaţii (16,4% dintre femei consumă mai mult de 3 ceşti de cafea/zi, faţă de 12% dintre bărbaţi) şi că există o relaţie statistic semnificativă între consumul de cafea şi funcţia cognitivă la femei. Femeile care au consumat mai mult de 3 ceşti de cafea/zi timp de 4 ani nu au prezentat declinul funcţiei cognitive. Nu există încă explicaţia pentru diferenţa dintre sexe. Fie femeile reacţionează diferit, fie metabolizează diferit cafeina. Studiile viitoare vor stabili şi corelaţia cu debutul demenţei, după precizarea mecanismlui de acţiune a cafeinei asupra funcţiilor cerebrale (Ritchie K. Caffeine may slow cognitive decline in women. *Neurology* 2007; 69: 536-545).

G. Pânzaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

ECOGRAFIA TIROIDIANĂ VARIAŢII INTEROBSERVATOR ŞI INTRAOBSERVATOR

Carmen Vulpoi, Voichiţa Mogoş, Delia Gabriela Ciobanu, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu, Cristina Cristea, Letiţia Leuştean, E. Zbranca
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Departamentul de Endocrinologie

THYROID ULTRASONOGRAPHY. INTEROBSERVER AND INTRAOBSERVER VARIATIONS (Abstract): Thyroid ultrasonography is a simple diagnostic method for assessing the prevalence of goitre in children, parameter useful in the estimation of iodine supply. The normal limits recommended by WHO and ICCIDD (following the ThyroMobil study) have been debated by studies which found smaller values, even in regions included in the ThyroMobil study. **Aim**: To assess the importance of the inter- and intra-observer differences in the dermination of thyroid volume in children. **Material and methods**: Thyroid volume in 30 children was estimated using the rotating ellipsoid formula by 3 different observers. One of them determined twice the volume in 25 children. **Results**: Mean interobserver variations were 9.51 ± 8.8%. More important differences were between observer 1 and 3. The differences between every diameter were between 12 and 16%, more important for the longitudinal one. The intraobserver differences were 6.29 ± 6.12%. We did not find a relation between the value of the thyroid volume and the interobserver ($r^2=0.13$, $p>0.05$) or intraobserver ($r^2=0.15$, $p>0.05$) differences. **Conclusions**: Interobserver variation may be important, and can partially explain the disagreements on thyroid volume in children. Intraobserver differences, although present, are less calculated. It is important to establish standards for each geographical area and, as much as possible, by the same person. In order to obtain comparable data the techniques of the ultrasound volume evaluation should be harmonized. **Key words**: THYROID ULTRASONOGRAPHY, THYROID VOLUME, INTEROBSERVER VARIATION

Patologia tiroidiană este frecventă în Europa, aceasta datorându-se în bună parte deficitului de aport iodat (care determină apariţia guşii la 15-80% din populaţie).(1) Vechea definiţie clinică a guşii, stabilită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, este mai mult calitativă decât cantitativă. În condiţiile în care de multe ori deciziile clinice depind (şi) de acurateţea determinării volumului tiroidian s-a impus necesitatea căutării unui criteriu mai obiectiv. Posibilitatea determinării cu acurateţe *in vivo* a volumului tiroidian prin ultrasonografie a dus la modificarea criteriilor de apreciere a guşii - palpatorii în trecut, echografice în prezent (2,3). Desigur, nici această determinare nu este absolută, gradul de eroare în evaluare fiind apreciat între 10 şi 35% - ceea ce înseamnă, oricum, mult mai puţin decât în cazul aprecierii palpatorii, unde eroarea medie este de 34%, cu un maxim de 154% (4,5,6,7,8).

Cu toate limitele sale, determinarea ultrasonografică rămâne "standardul de aur" al evaluării *in vivo* a volumului tiroidian. În vederea stabilirii caracteristicilor echografice normale ale tiroidei (şi în special a volumului normal) s-au efectuat numeroase studii, unele dintre ele, cum ar fi campania europeană ThyroMobil, multinaţionale. S-au găsit corelaţii semnificative între volumul tiroidian şi parametrii individuali (vârstă, sex, greutate, suprafaţă corporală) sau factori de mediu (şi în primul rând aportul iodat) (8,9,10,11,12).

Limitele normale ale volumelor tiroidiene la copii recomandate de OMS şi ICCIDD în urma studiului Thyromobil au fost puse în discuţie de numeroase studii care au găsit în general volume mai mici chiar şi în regiuni cu deficit iodat minor sau în regiunile incluse în studiul ThyroMobil (13,14,15,16), ceea ce recomandă încercarea de a stabili noi standarde, extinse pe toate continentele, care să permită raportarea volumelor tiroidiene regionale la o valoare normală pentru zone cu aport iodat suficient (17).

Una din ipotezele care explică diferenţele actuale între valorile raportate de diverse studii este existenţa variabilităţii inter- şi intra observator.

PACIENŢI ŞI METODĂ

Grupul de studiu a fost alcătuit din 30 copii examinaţi în Serviciul de Endocrinologie din Iaşi. Vârsta copiilor a fost între 7 şi 14 ani. Toţi copiii proveneau din aceeaşi zonă (Iaşi) zonă cu deficit iodat de graniţă (iodurie mediană 99,3 mg/l). Fiecare din cei 30 de copii a fost examinat de către 3 endocrinologi experimentaţi, cu competenţă în echografie (ex. 1,ex. 2 şi ex. 3), fără ca examinatorii să cunoască rezultatele celorlalţi.

Echografia a fost realizată cu acelaşi aparat, Concept/LC (Dynamic Imaging Limited) portabil, cu sondă de 7,5 MHz. Examinarea s-a făcut cu pacientul în decubit dorsal, cu gâtul în extensie moderată. Pentru fiecare lob s-au determinat trei dimensiuni: lungimea (L), lăţimea (l) şi grosimea (g).

Determinarea s-a început de fiecare dată în plan transversal (axial), care permite vizualizarea ambilor lobi. Sonda a fost deplasată în sus şi în jos pentru a evidenţia polii inferior şi superior ai fiecărui lob. În acest plan, pornind de la marginea traheei, s-a apreciat lăţimea. Lungimea a fost determinată în secţiune sagitală (longitudinală), luându-se în consideraţie diametrul maxim (axul longitudinal al lobului) în sens cranio-caudal, cu transducerul uşor oblic intern faţă de trahee. Din cauza riscului de supraevaluare a grosimii în secţiune transversală (mai ales dacă transducerul este uşor aplecat) s-a preferat determinarea sa tot pe secţiune longitudinală, valoarea luată în consideraţie fiind diametrul maxim perpendicular pe lungime. Nu a fost luat în consideraţie istmul. Volumul a fost calculate folosind formula elipsoidului de rotaţie:

$V = L \times l \times g \times \pi/6$

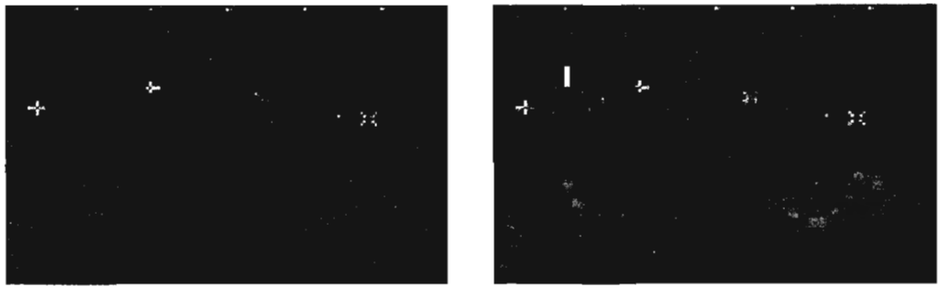
($\pi/6$ fiind aproximat la 0,52) (fig. 1).

S-a calculat astfel volumul fiecărui lob, suma celor două volume dând volumul tiroidian. Istmul nu se ia în consideraţie dacă este < 2 cm.

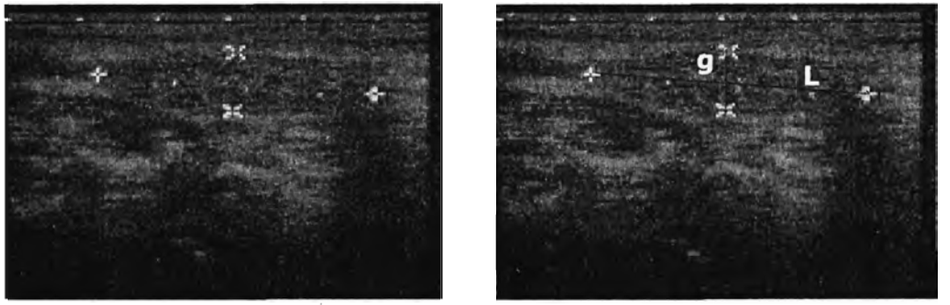
Un număr de 25 de copii au fost examinaţi de câte 2 ori de acelaşi examinator (ex. 3) pentru a analiza diferenţa intra-observator.

Prelucrarea stastistică s-a efectuat evaluând media, mediana şi deviaţia standard pentru volumele obţinute de fiecare observator şi apoi comparând între ele rezultatele celor 3 observatori. S-au analizat diferenţele dintre valorile obţinute de cei 3 observatori, luate 2 câte 2: primul faţă de al doilea (V1-V2), primul faţă de al treilea (V1-V3), al doilea faţă de al treilea (V2-V3). Pentru calculul mediei şi al deviaţiei standard a fost luată în consideraţie valoarea absolută a diferenţei, întrucât ceea ce ne interesa a fost magnitudinea diferenţei, indiferent dacă aceasta era în plus sau în minus.

Aceleaşi volume au fost raportate şi la volumul mediu al celor 3 determinări (suma celor 3 volume împărţită la 3: (V1+V2+



Secţiune longitudinală



Secţiune transversală

Volumul lobului = L*l*g*□/6

Volum tiroidian = suma volumului celor 2 lobi

Istmul e neglijat dacă măsoară < 2 cm

L = lungimea, l = lăţimea, g = grosimea

□/6 = 0,52

Fig. 1. Calcularea volumului tiroidian

V3)/3), considerat volumul "real". Diferenţele faţă de acesta au fost analizate procentual.

Interpretarea s-a făcut utilizând programul Sigma Stat. S-au utilizat testul t-Student sau, atunci când testul de normalitate era negativ, testul Mann-Whitney Rank Sum. Valorile au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic atunci când valoarea p $<0,05$.

REZULTATE

Aşa cum am menţionat, în studiul nostru volumul a fost calculat folosind formula elipsoidului de rotaţie, $\pi/6$ fiind aproximat la 0,52. Nu am luat în consideraţie, la calcularea volumului, dimensiunile istmului.

Cei trei examinatori au efectuat ecografiile individual, fără a cunoaşte valorile găsite de ceilalţi doi. Diferenţele găsite în urma calculării volumelor sunt prezentate în figura 2. Diferenţele între diametre au fost între 12 şi 16%, mai importante pentru diametrul cranio-caudal. Variaţiile mai mari apar la pacienţi cu tiroide voluminoase, la care lungimea depăşea scala de 6 cm a ecografului (în cazul nostru, fiind vorba de copii între 7 şi 14 ani, cu dimensiuni în general mai mici ale tiroidei, doar 2 au avut diametrul longitudinal > 6 cm).

Diferenţele între volumele găsite de cei trei examinatori, comparate în grupe de câte 2, nu erau semnificative statistic (p $>0,05$). Variaţiile medii au fost 9,51 ± 8,8%. Se remarcă însă că în general volu-

	V_1-V_2 * (mL)	V_1-V_3 * (mL)	V_3-V_2* (mL)
media ± DS	3,71 ± 3,95	3,83 ± 3,45	2,3 ± 2,27
mediana	2.91	2.01	1.4
maxim	13,49	14,4	9,01
minim	0,01	0,03	0,14
p	0,75◇	0,85◇	0,93◇

V_1 = volumele găsite de ex. 1, V_2 = volumele găsite de ex. 2, V_3 = volumele găsite de ex. 3

* - au fost considerate diferenţele în valoare absolută

◇ - nesemnificativ

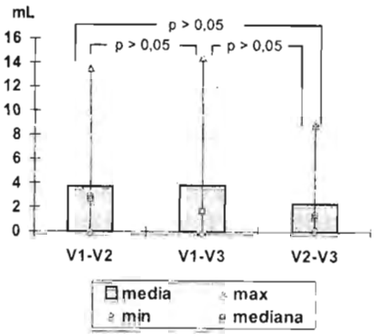


Fig. 2. Diferenţele interobservator de determinare a volumului tiroidian

	VT_1-VT_2 *
media ± DS	2,53 ± 1,94
mediana	1,79
maxim	7,32
minim	0,04
p	0,61 ◇

* - diferenţa dintre volumele găsite la 2 determinări diferite

◇ - nesemnificativ

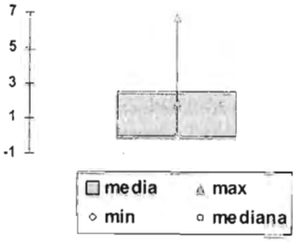


Fig. 3. Diferenţele intraobservator de determinare a volumului tiroidian

mele găsite de ex.1 sunt mai mari decât cele găsite de ceilalţi doi examinatori, valorile găsite de ex. 3 aflându-se la mijloc iar cele mai mici fiind cele găsite de ex. 2. Merită de asemenea remarcat faptul că valorile găsite de ex. 2 şi ex. 3 sunt mai apropiate între ele decât ale fiecărui din aceşti doi examinatori comparativ cu cele găsite de ex. 1.

Media celor 3 determinări pentru fiecare copil a fost considerată volumul "real". Faţă de acest volum diferenţa maximă a fost de 14 ml, media fiind de 3,34 ± 3,22 ml. (fig. 2) Raportate la acest volumul "real", diferenţele medii au fost de 5,14 ± 4,8 %.

Examinatorul 3 a efectuat un studiu de evaluare a volumului tiroidian la copii pe un număr de 914 copii din aceeaşi zonă (Iaşi). Pentru a vedea în ce măsură datele sunt interpretabile, s-a efectuat de câte 2 ori ecografia la 25 pacienţi, într-un interval de timp de 1-2 zile şi într-o ordine aleatorie, pentru a evita orice suprapunere de date. Diferenţele au fost cuprinse între 7,32 şi 0,04 mL, cu o medie de 2,53 ± 1,94 mL, nesemnificative din punct de vedere statistic ($p=0,68$, $>0,05$) (fig. 3). Faţă de volumul "real" variaţia a fost de 4,49 ± 3,77%.

Deşi a existat o tendinţă de creştere a diferenţelor atunci când diametrele erau mai mari şi depăşeau limita transducerului, nu am găsit o corelaţie între volumul tiroidian şi diferenţele interobservatori ($r^2=0,13$, $p>0,05$) sau intraobservator ($r^2=0,15$, $p>0,05$).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În populaţia generală, fără afectare tiroidiană, volumul tiroidian variază în funcţie de numeroşi factori, cel mai important fiind aportul de iod. În determinările care cer o mare acurateţe a acestor valori este probabil preferabilă stabilirea unor valori normale pentru aria investigată. Pentru evaluările de rutină însă pare preferabilă acceptarea unor standarde unitare.

Pentru copii, cel puţin deocamdată, se

iau în consideraţie limitele maxime oferite de studiul multinaţional european Thyro-Mobil. Acest studiu a fost realizat între 1994-1995, fiind examinaţi 7601 copii între 6-17 ani din 57 localităţi diferite situate în 12 ţări, între care şi România. (9)

Normele propuse de studiul Thyro-Mobil s-au dovedit a fi însă mai mari decât cele din alte studii (11,14,15,16,18) ceea ce, pe de o parte, a determinat încercarea de a stabili noi standarde (17) iar pe de altă parte a pus problema evaluării diferenţelor legate de examinator dar şi de aparatul utilizat (19).

Importanţa observatorului în determinarea echografică a dimensiunilor unui organ nu e o problemă nici nouă, nici adresată doar tiroidei. Date din literatură analizează aceste diferenţe în măsurarea lungimii rinichilor (20,21) sau a volumului ovarian (22). Ca şi în studiile privind volumul tiroidian, diferenţele mai mari s-au găsit în aprecierea lungimii, iar variaţiile intraobservator au fost mai mici decât cele interobservator. Variabilitatea nu a fost semnificativă statistic, dar Schlesinger (21) atrage atenţia că, dacă la studii populaţionale aceste diferenţe sunt minore, atunci când ne interesează creşterea organului respectiv diferenţele devin importante: luate individual, discrepanţele interobservatori au ajuns şi până la 17,9 mm.

Variaţiile inter- şi intraobservator în determinarea volumului tiroidain, descrise în literatură, sunt mai mici decât cele raportate pentru volumul renal, posibil datorită aşezării acestor organe: examinarea tiroidei, organ superficial, fără variaţii mari legate de respiraţie, este mai uşoară şi are mai puţini factori de eroare decât examinarea rinichilor (23).

Volumul tiroidian creşte odată cu înaintarea în vârstă. Intrucât lotul nostru cuprinde copii de vârste diferite, între 7 şi 14 ani, ceea ce înseamnă şi diferenţe mari între dimensiunile lobilor, am prezentat rezultatele nu doar în valoare absolută cât şi procentual, prezentare sugerată şi de alte studii (23).

Diferenţa medie interobservator obţinută în studiul nostru, 5,14 ± 4,8%, nu este statistic semnificativă şi este comparabilă cu valorile cele mai mici existente în literatură (tab. I). Discrepanţa dintre valorile primelor studii şi cel al lui Zimmermann *et al* (19) pare frapantă la început dar este explicabilă prin faptul că acest ultim studiu reuneşte examinatori din ţări diferite (Elveţia, Belgia şi Slovacia) dar şi de specialităţi diferite (doi endocrinologi şi doi radiologi), în vreme ce în celelalte studii examinatorii proveneau din acelaşi serviciu şi aveau au metode similare de determinare, ceea ce face ca diferenţele dintr determinările lor să fie mai mici.

Studiul lui Zimmermann et al. (19) are două caracteristici importante: în primul rând, faptul că a făcut o comparare a rezultatelor unor examinatori din zone şi de specialităţi diferite. Rezultatele iniţiale au arătat o variaţie de 25,6%. Analizând însă diferenţele dintre examinatori s-a constatat că observatorul A avea volume cu 30% mai mari decât ale observatorilor B, C şi D. Reanalizarea datelor cu doar cele obţinute de ultimii 3 examinatori a redus variaţia interobservator la 13,3%, în primul rând datorită reducerii variaţiilor în măsurarea lungimii. Acest diametru era mai mare la examinatorul A, datorită pe de o parte pre-

TABELUL I

Diferenţe interobservatori în evaluarea volumului tiroidian – date din literatură

Autor / regiune	Foo et al, Malaysia (13)	Vitti et al, Italia (11)	Hess&Zimermann, Elveţia (14)	Ozgen et al Turcia (23)	Zimmermann et al, Elveţia (19)	Vulpoi et al, România
Media	**3,4%**	**4,2%**	**3,7%**	**13,3%**	**13,3%**	**5,14%**

siunii mai mari pe care acesta o exercita în timpul examinării şi pe de altă parte faptului că obţinea acest diametru prin însumarea a două componente obţinute în două planuri, în timp ce ceilalţi 3 examinatori îl obţineau într-un singur plan. In al doilea rând, în studiul citat au fost comparate valorile obţinute de cei patru observatori cu aparate diferite: toţi cei patru examinatori au calculat la fiecare subiect volumul tiroidian utilizând patru ecografe portabile mai frecvent folosite în practică. Diferenţa medie inter-echipament a fost de 15,2%, valoare care este nesemnificativă.

Similar cu studiul lui Zimmerman et al. (19), unul din examinatorii din studiul nostru avea volume mai mari decât ceilalţi doi, dar această tendinţă era minoră, nesemnificativă statistic: diferenţa medie dintre volume a fost V1-V2 = 3,71 ml, V1-V3 = 3,83 ml, fată de V2-V3 = 2,3 ml. Analizând tehnica examinării am constatat că ex. 1 exercita o presiune mai mare a transducerului, ceea ce determină o etalare a tiroidei cu creştere artifială a diametrelor, mai ales craniocaudal (longitudinal).

La acelaşi observator (ex. 3) diferenţele dintre volumele obţinute la două determinări au fost nesemnificative - 4,49 ± 3,77% - şi mai mici decât unele date din literatură Ozgen et al., (23) Turcia: 8,4 ± 6,7%. Prezenţa acestor diferenţe subliniază existenţa unui grad de subiectivism în determinarea ecografică a volumului tiroidian.

Principalele cauze de eroare/discrepanţe în evaluarea ecografică a volumului tiroidian se datorează:

• tehnicii de examinare:

- *poziţie defectuoasă* a transducerului (înclinaţie excesivă).

- *diferenţe de interpretare la măsurarea lobilor*. Discordanţele sunt mai mici pentru grosime şi lăţime (3-4 mm în medie, maxim 13 mm) şi mai mari pentru lungime (6 mm, cu un maxim de 16 mm), mai ales când aceasta depăşeşte transducerul (24). Aceste diferenţe se amplifică prin multiplicare. Astfel, dacă la o măsurătoare diferenţa dintre doi examinatori este de 10%, prin inmulţire se va ajunge ca volumul determinat de unul din examinatori să fie cu 1/3 mai mare decât al celui de-al doilea (23).

- *poziţia pacientului*. Când acesta este în decubit tiroida este etalată, cu atât mai mult atunci când gâtul este în hiperextensie.

- *presiunea exercitată la examinare* poate determina obţinerea unor diametre mai mari: ex. 1 în studiul nostrum, examinatorul A în studiul lui Zimmermann (19).

• particularităţilor anatomice:

- *dimensiunea lobilor*: când lungimea depăşeşte cranio-caudal scala de 5-6 cm, nu poate fi apreciată printr-o singură secţiune. Prin "înnădire" pot apare greşeli. De altfel, în studiul raportat de Zimmermann et al. (19), unul din cei patru examinatori determina în mod sistematic diametrul longitudinal în două planuri, dimensiunea finală fiind cea obţinută prin "înnădirea" celor două valori, ceea ce ar putea explica de ce volumele obţinute de acest examinator erau mai mari.

- *asimetria lobilor*: în special atunci când există noduli, care dau lobilor o configuraţie atipică, cu mari diferenţe ale dimensiunilor în funcţie de locul în care sunt apreciate. În aceste condiţii este necesară evaluarea separată a volumului nodulilor. Metodele care apreciază volumul fiecărui lob pe secţiuni la 0,5-1 cm îşi dovedesc utilitatea, dar pentru examinările de rutină ele sunt prea laborioase (24,25).

• aparatului

- *tipul de aparat* şi mai ales de sondă şi rezoluţia pot influenţa rezultatele. Când aparatele sunt comparabile, diferenţele datorate tipului de aparat folosit sunt minime (19).

Rezumând, studiul nostru dovedeşte existenţa variaţiilor inter- şi intraobservator în determinarea ecografică a volumului tiroidian, ceea ce explică în parte discordanţele dintre normativele volumului troidian la

copil şi alte determinări. Una din sursele majore de eroare este modalitatea examinării, ceea ce subliniază necesitatea uniformizării metodei de examinare. Astfel, se impune realizarea unor normative adaptate diferitelor regiuni geografice, ţinând cont şi de diferenţele (minore) interobservator şi inter-echipament.

BIBLIOGRAFIE

1. Reinhardt MJ, Moser E. An update on diagnostic methods in the investigation of diseases of the thyroid. *EurJ Nucl Med* 1996; 23: 587-594.
2. Delange F. What do we call goiter? *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 486-488.
3. Zbranca E, Găluşcă B, Mogoş V. Tiroida. In: *Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*. sub red. Zbranca E. Iaşi: Polirom, 2007, 99-173.
4. Azagra JS, Frederic N, Demeester-Mirkine N, D'Hondt M, VanGeertruyden J. Valeur de l'échographie pour la mesure des volumes de la glande thyrod'de et de ses lésions. *J Radiol* 1990; 71(2): 109-111.
5. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR, Aandersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 260-263.
6. Jarlov AE, Hegedus L, Gjorup T, Hansen JM. Accuracy of the clinical assessment of thyroid size, *Dan Med Bull* 1991; 38: 87-89.
7. Klima G, Lind P, Koltringer P, Eber O. Sonographically established thyroid volume in 7- to 11- year old children, *Acta Med Austr* 1986; 13 (1): 1-4.
8. Rosenkranz K. Thyroid gland. Ultrasound. In: Higgins CB, Auffermann W editors. *Endocrine imaging. Textbook and Atlas*. Stuttgart, New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1994, 50-57.
9. Delange F, Benker G, Charon Ph et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180-187.
10. Mogoş V, Zbranca E, Găleşanu C et al. Ecografia tiroidiană - posibilităţi şi limite. Al 12lea Simpozion de Endocrinologie Clinică cuplat cu Simpozionul Naţional de Endocrinologie: *Diagnostic şi tratament în patologia tiroidiană. Osteoporoza*. Iaşi, 1995, 127-153.
11. Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 600-603.
12. Vulpoi C, Zbranca E, Preda C et al. Thyroid volume in children. *J Endocrinol Invest* 1997; 20 (suppl. 5): 42, rez. 83.
13. Foo LC, Zulfiqar A, Nafikudin M, Fadzil MT, Asmah AS. Local versus WHO/International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Eur J Endocrinol* 1999; 140 (6): 491-497.
14. Hess SY, Zimmermann MB. Thyroid volumes in a national sample of iodine-sufficient swiss school children: comparison with the World Health Organization/International Council for the control of iodine deficiency disorders normative thyroid volume criteria. *Eur J Endocrinol* 2000; 142 (6): 599-603.
15. Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (suppl. 4): 46-50.
16. Vulpoi C, Zbranca E. Thyroid volume in children - our considerations regarding the european parameters proposed by ThyroMobil study. *Turkish J Endocrinol Metab* 2001; 5 (2): 1.
17. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (2): 231-237.

18. Azizi F, Delshad H, Mehrabi Y. Thyroid volumes in schoolchildren of Tehran: comparison with European schoolchildren. *J Endocrinol Invest* 2001; 24 (10): 756-762.
19. Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M et al. Toward a consensus on reference values for thyroid volume in iodine-replete schoolchildren: results of a workshop on inter-observer and inter-equipment variation in sonographic measurement of thyroid volume. *Eur J Endocrinol* 2001; 144 (3): 213-220.
20. Sargent MA, Long G, Karmall M, Chrng SM. Interobserver variation in the sonographic estimaiton of renal volume in children. *Ped Radiol* 1997; 27: 663-666.
21. Schlesinger AE, Hernandez RJ, Zerin JM, Marks TI, Kelsch RC. Interobserver and intraobserver variations in sonographic renal length measurements in children. *Am J Roentgenol* 1991; 156 (5): 1029-1032.
22. Järvelä IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21 (3): 277-282.
23. Ozgen A, Erol C, Kaya A, Ozmen MN, Akata D, Akhan O. Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Eur J Endocrinol* 1999; 140 (4): 328-331.
24. Von Wiedemann W. *Sonographie und Szintigraphie der Scildrüse*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1988.
25. Klima G. *L'échographie de la thyroide*. IIeme ed. Munich, Vienne, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1995.

NOUTĂŢI

EFECTELE CHIRURGIEI BARIATRICE ASUPRA MORTALITĂŢII LA PACIENŢII OBEZI

Obezitatea este o condiţie patologică asociată cu o mortalitate crescută. Este cunoscut faptul că scăderea ponderală ameliorează factorii de risc cardiovasculari, dar niciun studiu prospectiv intervenţional nu a raportat o scădere a mortalităţii ca urmare a scăderii ponderale. De fapt, unele studii observaţionale au sugerat o creştere a mortalităţii asociată scăderii ponderale. Studiul prospectiv suedez s-a efectuat pe 4047 pacienţi obezi, dintre care 2010 au beneficiat de chirurgie bariatrică (grupul de studiu) şi 2037 au primit tratament convenţional (grupul martor control). Studiul a raportat mortalitatea de-a lungul a aproximativ 10,9 ani de urmărire. Statusul vital al pacienţilor a fost cunoscut la aproape întreg lotul, cu excepţia a trei subiecţi (follow-up rate 99,9 %). Scăderea ponderală medie la subiecţii din lotul control a fost de ±2% pe perioada de aproximativ 15 ani de măsurare a greutăţii corporale. Scăderea ponderală maximă a fost observată după 1-2 ani la subiecţii din grupul care a beneficiat de manevrele chirurgicale bariatrice: bypass gastic 32%, gastroplastie prin bandare verticală 25%, banding gastric 20%. După 10 ani, scăderea ponderală a fost de 25%, 16% şi respectiv 14% faţă de nivelul bazal iniţial. S-au înregistrat 129 de decese în grupul martor control şi 101 decese în grupul de studiu. Indicele neajustat *„hazard ratio"* a fost de 0,76 în grupul de studiu (p=0.04) comparativ cu grupul control, iar indicele *„hazard ratio"* ajustat vârstei, sexului şi factorilor de risc a fost de 0,71 (p=0,01). Cele mai frecvente cauze de deces au fost infarctul miocardic (25 subiecţi în grupul control, respectiv 13 subiecţi în grupul de studiu) şi cancerul (47 subiecţi în grupul control, respectiv 29 subiecţi în grupul de studiu). Concluziile studiului au fost că metodele chirurgicale bariatrice aplicate obezităţii severe se asociază cu o scădere pe termen lung a greutăţii corporale şi cu scăderea mortalităţii generale (Sjöström L, Narbro K et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New Eng J Med* 2007; 357: 741-752).

Ana -Maria Irimia

OBEZITATEA ANDROIDĂ ŞI RISCUL APARIŢIEI CANCERULUI MAMAR

Cynthia Petrovanu[1], Adorata Elena Coman[1], G.C. Murariu[2], Rodica Petrovanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicină de Ambulator
2 Centrul de Medicină de Familie Iaşi

ANDROID OBESITY AND BREAST CANCER RISK (Abstract): The 1998 report on the occasion of the 4th anniversary of International obesity Task Force emphasized that overweight (BMI >25) is also linked to the increasing incidence of some neoplasias - breast, colon, endometer, prostate or kidney. Carmichael and Bates showed an inverse relationship between BMI and perimenopausal breast cancer. **Material and method**: We studied a group of 110 patients divided in three subgroups - 30 patients who had just been diagnosed with breast cancer; 50 patients with breast dysplasia diagnosed by mammography and mammary echography; 30 patients with no modifications on mammography or breast echography. Height, weight, abdominal and hip perimeter have been measured. All have performed complete lipidogramme as well as serum estradiol. **Results**: 15 of the 30 breast cancer patients (50%) were obese with a WHR > 0.8 compared to 23 (46%) in the mastosis group and 20 (66%) in the reference group. The prevalence differences were not significant, but the association between abdominal obesity and increased sera estradiol is highly significant for group I compared to the other groups ($p < 0.01$). **Conclusion**: Our study confirms that android obesity and estrogens are linked to breast carcinogenesis promotion by synergic or common pathways. **Key words**: BREAST CANCER, ANDROID OBESITY, ESTRADIOL

În ultimele decenii se discută din ce în ce mai mult despre rolul de factor de risc al obezităţii în apariţia cancerului mamar. Prevenţia obezităţii capătă astfel o importanţă sporită, putând fi integrată în programele de profilaxie pentru boala canceroasă a sânului. De aceea, substratul fiziopatologic al acestei legături constituie un subiect constant de studiu, o atenţie aparte acordându-se hormonilor estrogeni.

Raportul prezentat în 1998 cu ocazia celei de a patra aniversări a International Obesity Task Force - forum al cărui scop este urmărirea incidenţei şi prevalenţei obezităţii şi a tratamentului acesteia ca politică internaţională, sublinia că supraponderea (IMC>25) este la originea a numeroase boli, dintre care cele mai importante sunt: diabetul zaharat, dislipidemiile, bolile degenerative cardio-vasculare, dar şi creşterea incidenţei unor forme de cancer - cancer de sân, cancer de colon, de endometru, de prostată sau chiar cancer renal (conform OMS, până la o treime din tumorile de sân, colon şi rinichi pot fi atribuite supraponderii şi activităţii fizice insuficiente) (1).

Alături de cancerul colo-rectal, cancerul mamar este cel mai frecvent asociat cu obezitatea şi cu dislipidemiile. Într-o revistă generală a materialului bibliografic recent, Carmichael şi Bates (2004) semnalează o relaţie inversă între indicele de masă corporală şi cancerul mamar la vârsta premenopauzală, dar şi riscul crescut de apariţie a

acestei neoplazii la femeile obeze aflate în postmenopauză (2). În plus, se specifică asocierea obezităţii cu un stadiu avansat de boală în ce priveşte dimensiunea tumorii, precum şi scăderea eficacităţii chimioterapiei, radioterapiei şi a tratamentului hormonal la pacientele cu obezitate, ceea ce influenţează supravieţuirea generală la acest grup de paciente. Alţi autori au arătat că mortalitatea prin cancer mamar, în stadiu timpuriu (I şi IIA), este semnificativ crescută în rândul obezelor, mai ales în cazul tumorilor fără receptor pentru estrogeni (ER negative). De menţionat asocierea riscului de cancer mamar la vârsta premenopauzală preponderent cu obezitatea centrală (abdominală) comparativ cu cea generală.

Studiul de faţa îşi propune stabilirea conexiunii dintre obezitatea cu risc metabolic (androidă) şi riscul apariţiei cancerului mamar la o populaţie feminină de vârstă perimenopauzală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins un eşantion populaţional de 700 subiecţi de sex feminin din populaţia judeţului Iaşi (mediu urban şi rural), constituit prin selecţia randomizată a pacientelor care s-au adresat medicului de familie, cabinetului de radiologie pentru explorări imagistice (mamografie, echografie mamară) şi clinicilor de chirurgie sau oncologie pentru tratament de specialitate într-un anumit interval de timp (2005-2007).

Dintre acestea, s-a selectat un subgrup de 90 cazuri de vârstă perimenopauzală, statistic semnificativ, la care s-a efectuat anamneză personală şi familială, s-au cules date antropometrice (talie, greutate, IMC, perimetru abdominal), date imagistice (mamografie, echografie mamară), completate cu date legate de dietă şi de stilul de viaţă. Acestea au fost consemnate în fişe tip întocmite la nivel de cabinet teritorial şi în chestionare completate de paciente.

Cele 90 paciente au fost împărţite în 3 loturi: lotul I - 30 paciente cu vârste între 43 şi 64 ani, cu cancer mamar recent diagnosticat; lotul II - 30 paciente cu vârste între 41 şi 62 ani, cu displazii mamare constatate mamografic şi echografic; lotul III - lot martor, 30 paciente cu vârste între 42 şi 65 ani, fără modificări pe mamografie sau pe echografia mamară.

Subiecţii luaţi în studiu au întrunit următoarele criterii: vârstă perimenopauzală (40-65 ani), care nu au făcut uz de contraceptive orale sau de hormonoterapie de substituţie, fără antecedente eredo-colaterale de cancer mamar, fără sarcină sau alăptare în ultimele 6 luni, nefumătoare, neconsumatoare de alcool. Marea majoritate a pacientelor au fost multipare. Pacientele au răspuns unor chestionare tip care au furnizat informaţii asupra etniei, gradului de educaţie, antecedentelor personale fiziologice (menarha, paritatea, vârsta primei sarcini, vârsta menopauzei), stilului de viaţă, menţionându-se activitatea fizică (tip, frecvenţă, durată) şi aportul caloric zilnic, cu consumul de lipide, glucide, protide, precum şi asupra fumatului şi a consumului de alcool (tab. I).

Mamografia şi echografia s-au efectuat în serviciul de radiologie din Ambulatorul Spitalului „Sf. Spiridon", parenchimul glandular fiind examinat în incidenţă craniocaudală şi medio-laterală oblică (mamografic), respectiv pe cadrane (echografic).

De asemenea, s-a determinat la toate pacientele nivelul estradiolului seric prin metoda imunoenzimatică (ELISA), corelându-se valoarea acestuia cu perioada ciclului menstrual pentru cele care nu erau la menopauză.

TABELUL I
Descrierea loturilor - vârstă medie şi număr cazuri

Nr. lot	Nr. cazuri	Vârsta
Lot I	30	53,5 ± 7,8
Lot II	50	51± 6,5
Lot III	30	54 ± 6,7

TABELUL II
Descriere loturi: profil metabolic şi hormonal

Nr. lot	IAF>0,8	Estradiolul seric (valoare medie)	HDL colesterol < 45 mg%	Colesterol total	Sindrom metabolic
Lot I	50%	31±17	63%	247 ± 47,3	53%
Lot II	46%	32,8 pg/ml	56%	207 ± 39,6	42%
Lot III	66%	22±11	71%	210 ± 41,5	66,7%

REZULTATE

Din cele 30 paciente cu cancer mamar, 15 paciente (50%) au prezentat obezitate abdominală (raport abdomino-fesier > 0,8), faţă de 23 (46%) din lotul celor diagnosticate cu mastoză şi 20 (66%) în lotul martor, diferenţele de prevalenţă nu sunt semnificative. Dar se constată o prevalenţă mare, înalt semnificativă a asocierii dintre obezitatea abdominală şi valorile crescute ale estradiolului seric, pentru lotul I, comparativ cu celelalte loturi.

Valoarea medie a colesterolului total, lotul I, comparativ cu celelalte două loturi, este mai mare dar dispersia datelor (DS mare - 47,3mg%) face diferenţa nesemnificativă statistic (tab. II)

Se constată aceleaşi diferenţe nesemnificative între cele trei loturi, privind prevalenţa HDL-colesterol scăzut, prevalenţa sindromului metabolic, diagnosticat după criteriile ATPIII (2002)(tab. II).

Profilul hormonal a arătat valori medii crescute ale estradiolului seric la lotul de studiu (31±17 pg/ml), faţă de 32,8 pg/ml, lotul II şi 22±11 lotul martor, diferenţe

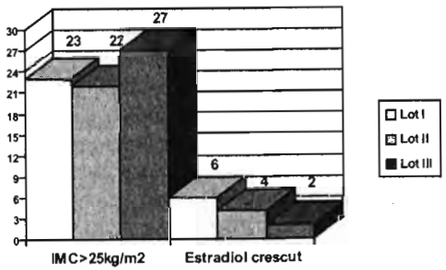


Fig. 1. Reprezentarea grafică a rezultatelor comparativ pentru cele trei loturi luate în studiu

semnificative statistic (tab. II).

Prevalenţa supraponderii este semnificativ crescută în lotul III. Acest fapt poate fi explicat prin modul de culegere a datelor: lotul I este caracterizat antropometric după momentul diagnosticării bolii maligne care a influenţat greutatea pacientelor. Mai semnificativă este greutatea maximă obţinută anamnestic dar care nu este totdeauna, apreciată obiectiv (fig. 1).

DISCUŢII

Obezitatea abdominală se corelează pozitiv cu un profil hormonal nefavorabil, în speţă cu un nivel crescut al estradiolului seric, prefigurându-se ca un nou factor de risc pentru apariţia cancerului mamar, independent de celelalte elemente dismetabolice. Explicaţia trebuie căutată în impactul obezităţii asupra funcţiei ovariene.

Majoritatea femeilor cu amenoree sunt obeze, mai precis 45% dintre obeze sunt amenoreice faţă de 13% cu ovulaţie normală. Tulburările menstruale survin mai ales după o perioadă de creştere rapidă în greutate, normalizarea greutăţii însoţindu-se de normalizarea ciclurilor.

În acelaşi timp, faptul că majoritatea femeilor obeze rămân fertile sugerează că obezitatea nu este singura explicaţie a disovulaţiei complexe. Pacientele obeze pot prezenta: creşterea raportului plasmatic estronă/estradiol, creşterea testosteronului, creşterea androstendionului, scăderea globulinei cuplate cu hormonii sexuali (sex hormone binding globuline - SHBG). Femeile cu obezitate de tip android prezintă niveluri

crescute de estradiol total, cu creşterea proporţiei de estradiol liber, nelegat de SHBG, spre deosebire de cele cu obezitate de tip ginoid.

Aprofundând chestiunea, s-a pus problema dacă modul de distribuire a adipozităţii (android sau ginoid) influenţează relaţia obezitate-cancer mamar. S-au efectuat în acest scop studii populaţionale în care s-a folosit ca reper indicele abdomino-fesier (IAF). S-a constatat că IAF este corelat pozitiv cu vârsta la femeile postmenopauzale (3) care au predispoziţie genetică (4), iar riscul relativ de dezvoltare a maladiei canceroase a sânului creşte direct proporţional cu IAF (5) (studiu efectuat pe un lot de paciente nou diagnosticate cu cancer mamar comparativ cu un lot martor). Altfel spus, obezitatea androidă predispune mai mult la cancer mamar. Mai mult, alţi autori au arătat, în cadrul studiului Framingham, că modul android de distribuire a grăsimii corporale constituie un factor predictiv independent de gradul de obezitate, putând fi socotit ca marker specific al leziunilor precanceroase hormondependente (6). Stoll et al. au demonstrat că acumularea excesului ponderal în perimenopauză predispune mai mult la dezvoltarea cancerului mamar (7) (fig. 2), întrucât la această vârstă adipozitatea se distribuie după modelul android, asociind insulinorezistenţă, creşterea estrogenilor liberi şi dezechilibrul hormonilor steroizi sexuali. Aceste modificări endocrino-metabolice inhibă regresia leziunilor precanceroase la menopauză şi induc promoţia carcino-genezei mamare. De asemenea, important este şi cumulul ponderal după vârsta de 30 ani (la adulta tânără), deoarece susceptibilitatea ţesutului mamar pentru carcinogeneză este mai mare în această perioadă (8). Componenta genetică joacă un rol aparte în această relaţie, femeile din lotul studiat având predispoziţie atât pentru cancerul de sân, cât şi pentru insulinorezistenţă (9).

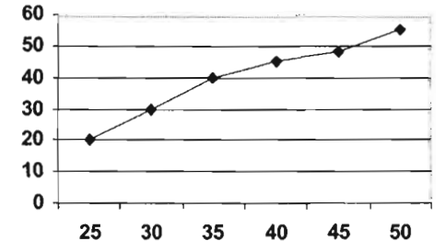


Fig. 2. Riscul dezvoltării cancerului mamar la femeile supraponderale în perimenopauză (7)

Leziunile premaligne au o proporţie crescută de celule ce exprimă pe suprafaţa lor receptori estrogenici şi care au potenţial mare de proliferare. Studii recente sugerează că mutaţii sau variante epigenetice ale genei alfa, ce codifică receptorul estrogenic, pot creşte sensibilitatea acestui receptor la stimulul hormonal.

Creşterea concentraţiei de estradiol liber şi de IGF-1 liber la femeile cu obezitate androidă activează receptorii corespunzători acestor molecule, ceea ce induce o stimulare sinergică a carcinogenezei mamare (9). Astfel, se preconizează că prevenţia cancerului mamar ar avea noi markeri de reper, cu beneficiu pe termen lung. De notat că în asemenea context endocrino-metabolic, leziunea neoplazică se exprimă clinic cu precădere după menopauză.

CONCLUZII

Pe lângă complicaţiile metabolice şi cardio-vasculare, deja cunoscute, obezitatea androidă comportă şi complicaţii oncologice via *insulinorezistenţă*, legată de promovarea carcinogenezei mamare, prin căi comune sau sinergice cu ale *estrogenilor*.

Studiul nostru confirmă legătura fiziopatologică dintre obezitatea abdominală şi cancerul mamar, via receptori estrogenici.

Relaţia patogenică obezitate - cancer necesită aprofundarea cercetărilor în această direcţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002; 33 (1-4): 73-86.
2. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004; 13 (2): 85-92.
3. Lovejoy JC. The influence of sex hormones on obesity across the female life span. *J Women Health* 1998; 7 (10): 1247-1256.
4. Olson JE, Atwood LD, Grabrick DM, Vachon CM, Sellers TA. Evidence for a major gene influence on abdominal fat distribution: the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Genet Epidemiol* 2001; 20 (4): 458-478.
5. Schreier LE, Berg GA, Basilio FM, Lopez GI, Etkin AE,Wikinski R. Lipoprotein alterations, abdominal fat distribution and breast cancer. *Biochem Mol Biol Int* 1999; 47 (4): 681-690.
6. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111 (5): 762-771.
7. Stoll BA. Oestrogen/insulin-like growth factor-I receptor interaction in early breast cancer: clinical implications. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 191-196.
8. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Cox CE. Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88 (12): 2751-2757.
9. Sellers TA, Sprafka JM, Gapstur SM et al. Does body fat distribution promote familial aggregation of actual onset diabetes mellitus and postmenopausal breast cancer? *Epidemiol* 1994; 5 (1): 102-108.

NOUTĂŢI

NOI ORIZONTURI TERAPEUTICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ - VACCINUL ANTIHIPERTENSIV, SIGUR ŞI BINE TOLERAT

Unul din motivele principale ale complianţei reduse a pacienţilor la tratamentul antihipertensiv (se apreciază că doar 25% din pacienţi au un control optim al valorilor tensionale sub tratament) îl constituie modul de administrare: zilnic, toată viaţa. În plus, majoritatea medicamentelor antihypertensive au un timp de înjumătăţire sub 24 de ore şi de multe ori pacienţii rămân descoperiţi terapeutic exact în primele ore ale dimineţii. Aflat în fază de investigaţii, studiu de fază 2a, un vaccin anti angiotensină II (CYT006-AngQb), s-a dovedit a fi sigur şi bine tolerat. Vaccinul determină un răspuns antigen anticorp de lungă durată, cu un timp de înjumătăţire de circa 4 luni. S-a constatat că administrarea vaccinului determină reducerea semnificativă tensiunii arteriale diurne şi scădere marcată a tensiunii arteriale în primele ore ale dimineţii, perioada de risc maxim pentru accidentele cardiovasculare. După administrarea lunară a câte unei doze de vaccin timp de 4 luni şi o urmărire ulterioară pe parcursul a 8 luni s-a constatat un efect terapeutic considerabil: reducerea tensiunii arteriale diurne, control bun al valorilor matinale, menţinut şi la 14 săptămâni de la ultima administrare, fără efecte secundare notabile. Efectele adverse au fost aproape similare cu lotul placebo, singurul constatat mai frecvent în lotul tratat fiind cefaleea pasageră (primele 1-2 zile după administrare). Deşi sunt necesare studii clinice largi pentru confirmarea eficacităţii şi siguranţei vaccinului, rezultatele dau speranţa pacienţilor la un tratament mai comod de administrat, eficace şi cu necesar de consult medical mai redus (Nussberger J. Hypertension vaccine safe, well-tolerated in phase 2a study. *Am Heart Assoc Sci Sessions* 2007; Abstract 2519).

Camelia Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

ROLE OF MULTI-COMPONENT FUNCTIONAL FOODS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER

Simona Drăgan[1], Teodora Nicola[2], R. Ilina[3], S. Ursoniu[4], A. Kimar[1], S. Nimade[1], T. Nicola[3]
"V. Babeş" University of Medicine and Pharmacy Timişoara
School of Medicine
1 Department of Medical Policlinics
3 Department of Oncologic Surgery
4 Department of Public Health
University of Alabama Birmingham
2 School of Medicine

ROLE OF MULTI-COMPONENT FUNCTIONAL FOODS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER (Abstract): Cancer increases free radicals and that certain diets can influence oxidative stress. There is little evidence about the functional effect of multi-component functional foods on oxidative stress in breast cancer. **Material and methods**: 34 female patients with histologically confirmed breast cancer, stages IIIB and IV were enrolled in a randomised controlled trial. All patients filled out the Quality of Life questionnaire FACT-B version 4, translated in Romanian and validated, obtained from Evanston North-Western Health Care, Illinois, USA. Seventeen patients, mean age 57.84 ± 11.2, were put on a special diet consisting of 15 ml/day balsamic vinegar from apples and honey, with seabuckthorn berry rich in carotenoids, rosemary, sage and basil extracts, to be used in salads and vegetable soups, 150 g/day whole wheat bread with 2.5% of the nutraceutic mixture VITAPAN, 15 ml/day grapeseed extract rich in polyphenols (gr. 1). Seventeen patients served as control (gr. 2). Parameters of the metabolic syndrome were measured: serum lipids, IR-HOMA insulin resistance index. Oxidative stress was measured by the FORT (free oxygen radical) test. Total hydro- and liposoluble antioxidants (ACW,ACL) in serum were measured by chemoluminometry. All investigations were done at entry and after 3 months. **Results**: Student's t test was applied to compare the means within group and between the 2 groups. The Physical well being subscale score of the QOL FACT-B version 4 questionnaire showed a significant difference between the 2 groups ($p=0.001$). Also, functional well being subscale ($p=0.004$), FACT-G ($p=0.003$) and FACT-B ($p=0.002$) showed significant differences on comparison. Breast Cancer Score (Additional Concerns) had a borderline significant difference ($p=0.057$). Social/Family Well being subscale and Emotional well being subscale scores showed no significant difference. At inclusion, radicalic activity > 310 FORT units, relevant for increased oxidative stress were present in 95.1% cases. After 3 months radicalic activity > 310 FORT units were present in 52.8 % cases in gr. 1. **Conclusion**: A proper design of foods enriched with bioactive compounds that can lead to significant effects on health represents a promising adjuvant treatment in patients with advanced breast cancer, due to its contribution in lowering the high oxidative stress present in these patients. **Key words**: BREAST CANCER, FUNCTIONAL FOODS, QUALITY OF LIFE

According to data officially reported by the WHO Regional Office in 2002, cancer is responsible for close to one fifth of all deaths, ranging to about 30% in Western

European countries (1). In women, breast cancer is the most common cancer and the second most common cause of death from cancer. Approximately 180,000 patients—both women and men—are diagnosed with breast cancer each year, and 40,000 people die each year from it. Breast cancer is the leading cause of death in women aged 44-50 years. The overall 5-year survival rate is 60%, but if detected early, the rate increases to 80%. The American Cancer Society estimated that 211,240 new cases of breast cancer (32.1% of all cancers in women) were diagnosed in 2005 in the United States, making breast cancer the most-diagnosed cancer in women (2). These developments only reconfirm the need for cancer control measures that are well focused on the target population group.

Over the last 150 years, fat consumption has increased substantially in Western and Eastern European countries, which also coincides with a dramatic increase in cancer incidence. However, other than the growing evidences that obesity and weight gain may lead to poor prognosis in breast cancer patients (3,4,5), most of the published evidence on dietary factors and prevention of breast cancer recurrence or breast cancer-related mortality is insufficient (6).

A review of epidemiological studies strongly suggests an inverse relationship between the consumption of fresh fruits and vegetables and the incidence of cancer. Fruits and vegetables are rich in fiber, antioxidants, and other plant-derived substances, or phytonutrients, that are thought to have cancer-protective properties. Reactive oxygen species (ROS) mediate all degenerative diseases, including the atherosclerotic process of coronary heart disease, cancer and neurodegenerative diseases.

Many breast cancer patients follow "alternative" diets or use high-dose dietary supplements without clear evidence of their safety or efficacy.

There have been a number of intervention trials which studied the potential for beta-carotene to reduce the risk of cancer. The 5-year Linxian trial of 29584 adults in China found significant reductions in mortality from all types of cancer and stomach cancer of 13% and 21% respectively, in the group randomized to 15 mg beta-carotene, 30 mg vitamin C and 50 μg vitamin E (8).

The Finnish ATBC study of 29133 chronic heavy smokers tested the effects of 20 mg beta-carotene, alone or in combination with 50 mg of alpha-tocopherol for an average of 6 years. There was a significant increase of lung cancer incidence (16 %) in the groups which received beta-carotene (ATBC Cancer Prevention Study Group, 1994). A more detailed analysis of the results revealed that the increased risk of lung cancer appeared to be restricted to participants who had smoked more than twenty cigarettes daily over an average period of 30 years (9).

The CARET study of 18314 subjects at high risk of lung cancer (heavy smokers, and asbestos-exposed workers) evaluated the combination of 30 mg beta-carotene and the equivalent of 7,5 mg retinol over an average of 4 years. The intervention group had a significantly increased risk of lung cancer (10). Interestingly, participants with high initial serum beta-carotene concentrations had a 31% reduction in risk of lung cancer ($P = 0.003$), regardless of which group they were randomized to. This effect was also seen in the ATBC study and Physicians' Health Study which was conducted over 12 years in 22071 male physicians who consumed 50mg beta-carotene every second day. There was no beneficial influence of beta-carotene on cancer incidence. However, it is important to note that there were also no negative effects seen (11).

An alternative to food supplements, functional foods are part of the modern concept of adequate nutrition. A functional

food can be a natural food, a food to which a component has been added, or a food from which a component has been removed by technological or biotechnological means. The aims of functional food design are:

1. To identify beneficial interactions between a functional component within a food and one or more target functions in the body
2. To identify and validate markers relevant to these functions and their modulation by food components
3. To assess the safety of the amount of food or its component needed for functionality
4. To show that the relevant intake of food is associated with improved state of health and/or reduced risk of disease

The most difficult approach to the development of functional foods is the identification of the relevant markers that can predict potential benefits or risks regarding a target function. Bioavailability, a term borrowed from the field of pharmacology, must be redefined in the case of bioactive multi-components of functional foods which act sinergistically.

Several promising biomarker candidates for cancer have been suggested. Ideal characteristics of these biomarkers include: they should appear earlier than, or more frequently before tumor development; they should be directly associated with tumor progression; they should be shown to be reversible; they should be inexpensive. Accurate and simple methods of detection should be used and they should be validated.

Few data exist about absorption, metabolism and possible adverse effect of phytonutrients such as flavonoids and flavonoid-related compounds like genistein, daidzein or phenolic acids. Since these compounds are present in our daily diet they are believed to carry no health problems. Obviously, reliable comprehensive safety data, practically non-existent today, is required, should it appear that increased intakes of specific flavonoids and other phenolic compounds would confer significant health benefits. As concentrations of phenolic compounds in edible plants, fruits and vegetables vary considerably, estimates of human daily intakes range from approximately 100 mg to 1000 mg (7), depending on the diet.

The aim of the present study was to assess the functional effect of novel multi-component functional foods at systemic level in breast cancer stages IIIB and IV and their impact on quality of life.

MATERIAL AND METHODS

The study was carried out on 34 women with histologically confirmed breast cancer in Stages III B and IV. The clinical protocol was approved by the University's Ethical Committee Review Board. After informed consent was obtained, the patients were randomized to intervention (gr. 1, n=17) or control (gr. 2, n=17). The functional foods used in our study were:

1. Balsamic vinegar from apples and honey, with buckthorn berries *(Hyppophae Rhamnoides)*, enriched with extracts from rosemary, sage and basil used by addition to vegetable soups and salads
2. Whole wheat bread with 2.5% of the nutraceutic mixture VITAPAN
3. The VITIS product – red grapeseed and skin extract rich in polyphenols

In gr. 1 the nutritional intervention consisted of a functional meal/day, meaning either a mixed salad from raw vegetables of choice or a serving of vegetable soup to which 15 ml of balsamic vinegar were added, served with 150 g of enriched bread, followed by 15 ml grape seed extract at the end of the meal. This diet provided 30 IU vitamin E, 300 mg vitamin C, 6 mg beta-carotene and 300 mg polyphenols daily. The average calorie intake was 2000 Kcal/day, total carbohydrate 300 g, fiber 25 g, protein 50 g, total fat 65 g, saturated fatty acids 20 g,

cholesterol 300 mg, sodium 2400 mg, potassium 3500 mg. Gr. 2 followed a common Western diet.

The markers of functional effect were: radicalic activity measured using the FORT (Free Oxygen Radical Test) validated in Bethesda, Maryland for clinical studies on oxidative stress and ACW (water-soluble antioxidants against a standard of vitamin C) and ACL (liposoluble antioxidants against a standard of trolox) measured by chemoluminometry. The FORT test is a colorimetric test based on the ability of transition metals, such as iron to catalyze the breakdown of hydro-peroxides into derivative radicals, according to Fenton's Reaction. The test was carried out on whole blood taken from the tip of the finger on a capillary tube with the FORMox device, Callegari, Italy. Values >310 FORT units were considered suggestive for high oxidative stress. ACW and ACL were measured by the Photochem equipment, Analytik Jena, Germany and expressed in micromol/l.

The metabolic syndrome was defined according to National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines and included the presence of at least three criteria among the following (12):

1) Hypertriglyceridemia (TG > 150 mg/dl)

2) HDL-C less than or equal to 50 mg/dl

3) Fasting blood glucose of at least 110 mg/dl

4) Systolic blood pressure (SBP) at least 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) at least 90 mm Hg

5) Waist circumference at least 88 cm.

All analyses were performed on blood samples obtained after a 12-h overnight fast. Plasma glucose levels were determined in duplicate using a glucose oxidase method. Blood pressure and physical data were determined during a complete clinical examination. Insulin resistance was assessed as the index of the homeostasis model of assessment (HOMA) of insulin resistance HOMA-IR (mmol/L x μU/ml) = fasting glucose (mmol/L) x fasting insulin (μU/ml)/ 22.5. Plasma insulin level was determined by ELISA (Abbott Laboratories). Total cholesterol (TC), HDL and TG were determined on the Reflotron system.

The Quality of Life questionnaire FACT-B, version 4, obtained by permission from the North Western Evanston University, Illinois, comprised of 27 items of cancer in general (FACT-G) and specific scale for breast cancer was applied to all patients at inclusion and after 3 months. We used the Romanian standardized, validated version of the questionnaire. Items are scored between 0 (Not at all) and 4(very much). A high score indicates a better quality of life. FACT-G calculates 4 dimensions of life quality (physical status, socio-familial status, psycho-emotional status and functional status) and the total score is calculated through summation of all the 4 (with possible values between 0 and 108). The questionnaire also includes a subscale with ten questions classified as "Additional Concerns" i.e. cancer specific questions.

All parameters were compared between inclusion and 3 months. The statistic analysis was done using STATA version 9.2 software.

RESULTS

In gr 1, 14 patients (mean age 57.84 ± 11.19) completed the 3 month nutritional intervention; there were 3 drop-outs. At the end of the 3 months, only these 14 patients completed the Quality of Life questionnaire. The questionnaires were scored and compared. A student's t test was applied to compare the means within the group.

The Physical well being subscale score showed a significant ($p=0.001$) difference after 3 months. Also, Functional well being subscale ($p=0.004$), FACT-G ($p=0.003$) and FACT-B ($p=0.002$) showed significant differences on comparison. Breast Cancer Score (Additional Concerns) ($p=0.057$) had a borderline significant difference. Social/ Family Well being subscale ($p=0.178$) and Emotional well being subscale ($p= 0.183$) scores showed no significant difference before and after nutritional intervention (tab. I, tab II).

In gr. 1, at inclusion, radicalic activity >310 FORT units signifying increased oxidative stress was present in 95.1% cases. After 3 months, radicalic activity >310 FORT units was present only in 52.8% cases. After 3 months, comparison of means between groups by the two sample independent Student "t" test for equal variance showed a significant decrease of BMI in group 1 compared to group 2 ($p=0.004$), a significant decrease of oxidative stress ($p=0.001$) in group 1 and a highly significant increase of hydrosoluble antioxidants ACL - ($p<0.001$) in gr. 1 compared to gr. 2. Liposoluble antioxidants- ACW showed no significant differences between groups ($p=0.1703$) (tab. III).

DISCUSSION

The question of whether lifestyle factors, such as diet and energy balance, can

TABLE I

Results of the scored QOL questionnaire at inclusion in gr 1

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Physical well being subscale	17	17.71	4.83	9	28
Social/Family well being subscale	17	20.63	6.01	4	28
Emotional well being subscale	17	14.90	4.50	8	24
Functional well being subscale	17	15.61	5.88	2	26.8
Breast Cancer Score (Additional Concerns)	17	19.18	5.90	6	31
FACT- G	17	68.87	15.42	47	103
FACT-B	17	88.05	18.40	54	23

TABLE II

Results of the QOL questionnaire after 3 months in gr 1

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Physical well being subscale	14	23.25	3.40	20	28
Social/Family well being subscale	14	23.45	5.15	16.8	28
Emotional well being subscale	14	17	3.91	13	22
Functional well being subscale	14	21.25	3.86	17	25
Breast Cancer Score (Additional Concerns)	14	23.25	5.43	18	31
FACT-G	14	85.45	12.44	71.8	102
FACT-B	14	109.2	16.90	93.8	133

TABLE III

Comparison of means between groups by the two sample independent Student "t" test for equal variance

Variables	Group-1 (nutritional intervention) n=14	Group-2 (control) n=17	p value
BMI	29.10	33.66	p=0.004
FORMox FORT units	345.53	457.9	p=0.001
Hydro soluble antioxidants (ACL) micromoles/l	354.53	123.4	p<0.001
Lipo soluble antioxidants (ACW) micromoles/l	101.3	84.28	p=0.170

prevent progression in women with breast cancer diagnosis is an important one. A breast cancer diagnosis is often a strong motivator for women to make lifestyle modifications such as beginning an exercise program or adding more fruits and vegetables to their diet. In 2003, the American Cancer Society convened an expert panel and published a comprehensive guide to nutrition and physical activity after cancer treatment for health care providers and cancer patients. The report offers specific dietary advice to cancer patients, which is quite similar to the U.S. Dietary Guidelines, including recommendations to eat five servings of fruit and vegetables per day, choose whole grains, limit alcohol, and engage in 30 minutes of daily physical activity (6). In addition to the standard dietary recommendations suggested by the Panel, many breast cancer patients follow ''alternative'' diets. The present study investigated such an alternative diet based on multi-component functional foods with plant-derived bioactive components : balsamic vinegar from apples and honey, with buckthorn berries *(Hyppophae Rhamnoides)*, enriched with extracts from rosemary, sage and basil, whole wheat bread with 2.5% of the nutraceutic mixture VITAPAN, the VITIS product from red grapeseed and skin extract.

While hydro soluble antioxidants seem to play a key role in combating oxidative stress in breast cancer, liposoluble antioxidants have similar values in both the nutritional intervention group and in the control group. Individual factors may explain this resultIn various experiments, it has been shown that selected polyphenols, mainly flavonoids, confer protective effects on the cardiovascular system and have anticancer, antiviral and antiallergic properties. Flavonoids are low molecular weight compounds composed of a three-ring structure with various substitutions, which appear to be responsible for the antioxidant and antiproliferative properties. It is well known that consumption of red wine in moderation is associated with reduced risk of cardiovascular disease. Many believe that the low incidence of coronary artery disease found among the French could be partially related to the pharmacological properties of polyphenolic compounds present in red wine.

In our study we have used a red grape extract from seeds and skins with a known phenolic content, that was taken for 3 months and may account for the increase of hydrosoluble antioxidants and consecutive lowering of oxidative stress in gr 1. Pinheiro-Silva et al at the Universidade do Porto, Portugal, investigated the effect of three phenolic compounds - epigallocatechin gallate (EGCG), xanthohumol (XN) and resveratrol (RES) - present in significant concentrations in tea, beer and red wine, respectively, on the growth of a human breast cancer cell line, MCF-7. The results of their study entitled "Phenolic Compounds in the Control of Breast Cancer Cell Growth" were presented at the American Physiological Society's annual scientific conference, Experimental Biology 2004, held in April 17-21, 2004, at the Washington DC Convention Center (13). The three polyphenolic compounds, EGCG, XN and RES, when present in the nutritive medium of a breast cancer cell line (MCF-7), were all able to reduce cell proliferation. These effects could be observed at concentrations that were not cytotoxic. A decrease in 3H-thymidine incorporation, a commonly used index of DNA synthesis, was also observed in the presence of the compounds, very much in correspondence with the anti-proliferative effect in the case of XN. EGCG, in this selection of polyphenols, was the least potent on a weight basis, although that may have no therapeutic meaning since it was also the least toxic compound (i.e. it can be given in higher doses). These biochemical results, over breast cancer cells,

add support and meaning to epidemiological studies that relate consumption of certain beverages with a lesser incidence and prevalence of cancer. This study does not call for women to increase alcohol consumption as a means of breast cancer prevention. The authors state that their findings suggest that further studies, namely in vivo studies, are necessary to fully support the inclusion of these compounds and/or beverages in diet recommendations in the perspective of cancer prevention.

The physical status, functional status, overall quality of life status (FACT-G) and other specific breast cancer symptoms had shown significant improvements over a period of 3 months on special diet. Emotional status and Social/Family status showed no significant improvement over this period.

CONCLUSION

The popular press and the Internet abound with dietary and other lifestyle advice for women to improve their chances for disease-free survival after a breast cancer diagnosis. Dietary recommendations are important for breast cancer recurrence or progression. Despite the fact that pharmacologic therapies, such as tamoxifen and raloxifene, are very effective at reducing the risk of subsequent breast cancer outcomes for women with estrogen receptor-positive (ER+) tumors, the effectiveness of these drugs for women with estrogen receptor- (ER-) or progesterone receptor-negative (PR-) tumors is less clear. Women with hormone receptor-negative tumors continue to remain at high risk of a poor outcome. Whether a low-fat, plant-based diet can reduce the risk of breast cancer recurrence or progression in women with estrogen receptor- (ER-) or progesterone receptor-negative (PR-) tumors or the extent to which such an intervention may have an additive or no effect for women with estrogen receptor-positive (ER+) tumors using either tamoxifen or raloxifene are important questions that deserve further scrutiny in existing breast cancer survivor cohorts. Approaches with functional foods with proven effects on systemic and cellular targets will help tailor individual therapies for optimal breast cancer outcomes.

AKNOWLEGDMENTS

Research grant CNCSIS 275/2005 funded by the Romanian National Council of Research

REFERENCES

1. *** WHO Europe : European Health Report 2002, WHO Regional Publications, *European Series No 97*, Copenhagen, 2002.
2. *** National Center for Health Statistics, Center for Disease Control and Prevention. *Cancer Death Rates for Women, US, 1930-2003*. National Center for Health Statistics, 2006.
3. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1370-1378.
4. Daling JR, Malone KE, Doody DR et al. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 2001 ; 92 : 720-729.
5. Chelbowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1128-1143.
6. Brown JK, Byers T, Doyle C et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment : an American Cancer Society guide for informed choices. *Cancer J Clin* 2003 ; 53 : 268-291.
7. Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components : their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976 ; 24 : 117-191.

8. Smigel A. Dietary supplements reduce cancer deaths in China. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1448-1449.
9. Korhonen P, Malila N, Pukkala E. The Finnish Cancer Registry as follow-up source of a large trial cohort. *Acta Oncologica* 2002; 41 (4): 381-388.
10. Goodman GE et al. The beta-carotene and retinal efficacy trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping ß-carotene and retinal supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (23): 1743-1750.
11. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II — a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000; 10 (2): 125-134.
12. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol* 2005; 96 (4A): 53E-59E.
13. Pinheiro-Silva S, Azevedo I, Calhau C. Phenolic compounds in the control of breast cancer cell growth. Experimental Biology Conference. 2004 April 17-21, Washington DC.

NOUTĂŢI

SCORUL MELD ŞI NATREMIA ÎN PREDICŢIA SUPRAVIEŢUIRII PACIENŢILOR CIROTICI CANDIDAŢI LA TRANSPLANTUL HEPATIC

Scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease) este cea mai folosită metodă de alocare de organe în transplantul hepatic, combinând doi markeri ai funcţiei hepatice, bilirubina şi INR, cu markerul funcţiei renale, creatinina. A fost implementat în SUA în anul 2002 şi este actual utilizat în multe ţări pentru a clasifica pacienţii cirotici candidaţi la transplantul hepatic în funcţie de severitatea afectării hepatice. Totuşi, numeroase studii şi observaţii clinice au arătat că unii pacienţi cirotici candidaţi la transplant pot avea o mortalitate ridicată în ciuda unor scoruri MELD mici, fiind necesară o îmbunătăţire a acestui scor. Studiile recente au demonstrat că natremia reprezintă un bun indicator predictiv al prognosticului în ciroza hepatică şi poate astfel îmbunătăţi acurateţea prognosticului oferit de scorul MELD. Studiul spaniol a raportat rezultatele analizei obţinute pe o durată de 5 ani a factorilor de supravieţuire şi prognostic pe un lot de studiu format din 308 pacienţi cirotici candidaţi la transplant, etapa finală de analiză fiind la 3 luni, respectiv 12 luni înaintea transplantului. Criteriile de includere în lista de transplant au fost decompensarea hepatică cu insuficienţa hepatică moderată-severă, indicată de scorul Child-Pugh ≥7 şi absenţa contraindicaţiilor absolute pentru transplant. Dintre pacienţii cirotici clasa A Child-Pugh au fost candidaţi pentru transplant doar cei cu encefalopatie hepatoportală sau boala renală parenchimatoasă concomitentă. Criteriul de alocare a ficatului de transplant a fost unul strict temporal, ficatul disponibil fiind alocat pacientului cu perioada cea mai lungă de aşteptare, compatibil grup ABO şi cu greutatea corporală corespunzătoare. Rezultatele studiului au confirmat datele precedente referitoare la scorul MELD ca fiind un factor predictiv independent al supravieţuirii. Hiponatremia a reprezentat de asemenea un factor independent de prognostic faţă de scorul MELD, reflectând severitatea insuficienţei hepatice şi a insuficienţei circulatorii asociată cirozei. Studiul a concluzionat faptul că adăugarea natremiei la scorul MELD pare să nu îmbunătăţească semnificativ acurateţea prognosticului oferit de scorul MELD fiind necesare studii adiţionale suplimentare ample în acest sens (Londono MC, Cardenas A et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56: 183-1290).

Ana -Maria Irimia

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

UTILITATEA INVESTIGĂRII DE CĂTRE MEDICUL DE FAMILIE A UNOR PARAMETRI BIOLOGICI ÎN ALCOOLISMUL CRONIC

Lavinia Pavel[1], Alina Manole[2]
1 Cabinetul Medical Individual "ABC Medical" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

UTILITY OF INVESTIGATIONS BY FAMILY PHYSICIAN OF SOME BIOLOGICAL PARAMETERS IN CHRONIC ALCOHOLISM (Abstract): **Aim**: To assess some biological alterations induced by chronic alcohol consumption and its correlation with the ingestion period and severity of consumption. **Material and method**: The study was carried out on a series of 98 individuals (age range 20 to 80 years), followed up for alcohol consumption; 45 age-matched persons which did not consume alcohol served as controls. In both series the following parameters were assessed: blood count, mean erythrocyte volume (MEV), platelet count (PC), mean platelet volume (MPV), gamma-glutamyl-transferase (GGT), alanine and aspartat transaminases (ALT, AST). **Results**: The male / female distribution was 0.98; the average amount of alcohol consumed the last five years: within accepted limits (66.32%), moderate (16.32%), increased (17.36%). The results (average values) revealed, compared to the controls, an increase in MEV from 90.312 to 97.125 l^3, normal values for PC and MPV, higher levels of AST and ALT, especially in the heavy drinkers, and a significant increase of GGT level. **Conclusions**: Chronic alcohol consumption induces the apparition of important alterations of some biological parameters, in correlation with the consumption period and alcohol amount. A systematic assessment of all of these biological parameters, carried out by the family physician, may be a useful tool in the early detection of severe alterations caused by excessive alcohol consumption. **Key words**: FAMILY PHYSICIAN, BIOLOGICAL PARAMETERS, ALCOHOL CONSUMPTION

Consumul cronic în exces de alcool, prin mecanisme variate, induce apariţia unor modificări biologice, iar cercetarea parametrilor corespunzători acestora pot constitui elemente de evidenţiere a severităţii, cât şi o modalitate de urmărire în condiţiile sevrajului şi/sau ale reluării consumului de alcool (1,2).

La nivel hematologic, impregnarea etilică cronică antrenează modificări structurale şi metabolice. Alcoolul exercită o acţiune directă asupra membranei eritrocitului şi fenomenelor osmotice şi una indirectă prin enzimele implicate în funcţia de transport activ al electroliţilor, modificând starea energetică a celulei, cu producerea unei inhibiţii temporare a energiei metabolice celulare, eritrocitul devenind turgescent, cu aspect de macrocitoză (3,4,5).

Volumul eritrocitar mediu (VEM) oferă informaţii asupra variaţiilor apărute în seria eritrocitară sub influenţa consumului cronic de alcool, un VEM peste 90 μ^3 având valoare predictivă pozitivă. În plus, numeroase studii (4,6,7) arată şi că populaţia cu macrocitoză prezintă mai frecvent semne

de suferinţă hepatică comparativ cu populaţia martor. La alcoolici se înregistrează o creştere a VEM-ului concomitent cu cea a nivelului enzimei-gama-glutamil-transferaza (GGT), aceşti parametri fiind consideraţi markeri ai hepatitei alcoolice. Macrocitoza alcoolică dispare progresiv cu sevrajul (8,9,10,11).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pacienţi: 98 persoane (grup de vârstă 20-80 ani), urmăriţi la Cabinetul medical individual „ABC Medical" Iaşi, pentru consum variabil de alcool.

Lotul martor: 45 persoane cu vârste similare, care au negat consumul de alcool.

Conform fişei de anchetă epidemiologică special realizată pentru bolile cardiovasculare, consumul de alcool a fost apreciat astfel: rezonabil - sub 10 g de alcool pur/zi; moderat - între 10-20 g şi crescut, peste 30 g (9).

Pentru ambele loturi au fost cercetaţi următorii parametri: *a)* hematologici şi biochimici: hemoleucograma; volumul eritrocitar mediu (VEM); numărul de trombocite (NT); volumul trombocitar mediu (VTM); gama-glutamil-transferaza (GGT); transaminazele TGO, TGP; *b)* afecţiunile cardiovasculare concomitente.

REZULTATE

Am evaluat repartiţia pacienţilor din lotul luat în studiu în funcţie de: raportul masculin/feminin: 0,98; cantitatea medie de alcool consumată în ultimii 5 ani: - consum rezonabil - 66,32% cazuri; moderat - 16,32% şi crescut - 17,36%.

Parametrii biologici (valori medii) au fost evaluaţi comparativ cu lotul martor (tab. I). Se poate remarca faptul că, dintre toţi parametrii hematologici cercetaţi, doar în cazul VEM s-a putut evidenţia o corelaţie semnificativă în ceea ce priveşte consumul de alcool, pentru ceilalţi parametri valorile medii s-au menţinut în limitele normalului; variaţiile acestora în funcţie de importanţa consumului de alcool, cât şi dispersia valorilor individuale au fost reduse.

În privinţa VEM s-a putut constata că, în absenţa consumului de alcool sau la unul rezonabil sau moderat, nu survin modificări, iar dispersia valorilor este redusă. În schimb, pentru subiecţii care au declarat un consum crescut de alcool, valorile VEM-ului au fost superioare limitei maxime normale, cu o valoare medie de 97,125 μ^3.

Rezultatele cercetărilor efectuate confirmă alte date din literatură (1,2,4,6) care atestă utilitatea determinării acestui parametru ca un marker biologic fidel pentru consumul crescut de alcool, în cazul în care datele anamnestice şi clinice nu sunt concludente. Acest marker poate fi util şi în cazul reluării consumului de alcool după o perioadă de abstinenţă, perioadă în care valorile VEM au tendinţa de a reveni la normal. Aspecte particulare au fost evidenţiate prin cercetarea unor parametri biochimici, precum TGP, TGO şi GGT, evidenţiindu-se valori ridicate ale acestora în cazul consumului moderat şi crescut de alcool (tab. II).

TABELUL I

Valorile medii ale unor parametri hematologici la pacienţii de sex masculin, în relaţie cu importanţa consumului de alcool

Categoria	VEM - μ^3	VTM - μ^3	Nr. trombocite / mm^3	Hemoglobină g/dl
Lot martor	90,31	9,003	251410/	13,336
Consum rezonabil	91, 40	8,19	238800	13,846
Consum moderat	92, 32	8,56	263800	14,467
Consum crescut	97,125	8,71	211080	14,536

VEM: volum eritrocitar mediu

VTM: volum trombocitar mediu

TABELUL II

Valorile medii ale unor parametri biochimici în funcţie de importanţa consumului de alcool

Categoria	TGP UI/ml	TGO UI/ml	GGT UI/ml
Lot martor	25,18	22,50	29,99
Consum rezonabil	32,39	29,32	77,00
Consum moderat	34,07	24.60	91,13
Consum crescut	56,54	70,64	87,20

TGP: transaminaza glutamat-piruvică; TGO: transaminaza glutamat-oxalacetică; GGT: gama-glutamil-transferaza

În lotul cercetat, am constatat o uşoară creştere a citolizei (creşterea TGO până la 142 UI/L) doar în cazul consumului crescut de alcool. Pentru celelalte categorii valorile TGO s-au situat până la limita superioară a normalului. Deşi în cazuistica cercetată nu am înregistrat creşteri semnificative ale nivelului TGO, determinarea acestei enzime trebuie efectuată în mod repetat la pacienţii care declară un consum cronic de alcool. Creşterea valorilor TGO poate fi un marker precoce a afectării hepatice prin consumul de alcool şi care o lungă perioadă de timp poate rămâne asimptomatică.

Evidenţierea unor valori crescute faţă de bilanţul anterior impune amplificarea măsurilor medicale şi organizatorice pentru sevrajul consumului de alcool şi aplicarea unei terapii dietetice şi medicamentoase adecvate.

Noi am constatat că valorile medii ale TGP, în cazul consumului cronic de alcool, au fost semnificativ patologice, crescând de la 25,18 UI/ml în cazul pacienţilor care nu consumă alcool, la 32,39 UI/ml la cei cu unul rezonabil, 34,07 UI/ml la pacienţii cu un consum moderat, deci valori în limitele normalului şi 56,41 UI/ml pentru un consum crescut (cu maxim 280 UI/ml).

Aceste date, alături de cele din literatură, justifică determinarea de rutină a valorilor TGP şi TGO. Şi alţi autori (1,3,4) menţionează importanţa supravegherii dinamicii evoluţiei valorilor TGO, în relaţie cu anumite tipuri de consum de alcool.

Datele studiului au evidenţiat că numai în situaţia absenţei consumului de alcool, valorile medii ale gama-glutamil-transferazei (GGT) s-au încadrat în limitele normale (29,99 UI/ml), faţă de 77,00 UI/ml la consumul rezonabil, 91,13 UI/ml la cel moderat şi 87,20 UI/ml la cel crescut, în condiţiile în care limita maximă normală este de 50 UI/ml.

Am constatat că influenţa consumului de alcool asupra GGT este dovedită de valorile mult crescute ale enzimei, indiferent de intensitatea şi ritmicitatea acestuia. În cadrul consumatorilor de alcool, diferenţa între rezonabil şi moderat a fost semnificativă (GGT - 77,00 UI/ml, respectiv 91,13 UI/ml) (tab. II).

Valoarea diagnostică pentru consumul cronic de alcool şi, deci, utilitatea evaluării de rutină a unora dintre markerii biologici cercetaţi în studiul nostru a fost probată anterior de J. Wallach (4) care a arătat că:

- pentru VEM: sensibilitatea - 73, specificitatea - 76, valoarea predictivă pozitivă şi negativă de 67 şi, respectiv, 80;
- pentru GGT: sensibilitatea - 69, specificitatea - 59, valoarea predictivă pozitivă şi negativă - 55 şi, respectiv, 73;
- pentru TGO, la valori > 40 UI/ml: sensibilitatea - 69, specificitatea - 68, valoarea predictivă pozitivă şi negativă - 55 şi, respectiv, 74;
- pentru TGP, la valori > 35 UI/ml: indicatorii au valori inferioare faţă de cele de la TGO: sensibilitatea - 58, specificitatea - 57, valoarea predictivă pozitivă şi negativă - 49 şi, respectiv, 66.

În afara parametrilor cercetaţi în studiul nostru, unele date din literatură atrag atenţia şi asupra altor aspecte cu valoare pre-

dictivă pentru consumul de alcool şi care pot fi luate în consideraţie, mai ales în cazurile în care există neclarităţi privind alcoolismul: creşterea valorilor sanguine ale trigliceridelor, fosfatazei alcaline, bilirubinei, acidului uric, fără altă cauză cunoscută (5,6,7,12).

CONCLUZII

Alcoolismul cronic induce apariţia de modificări semnificative ale unor parametri biologici, corelate, în general, cu durata şi importanţa consumului de alcool: creşterea valorilor VEM, TGP, TGO şi, mai ales, ale GGT.

Cercetarea sistematică, de către medicul de familie, a acestor parametri poate constitui un instrument util pentru decelarea cât mai precoce a severităţii agresiunii realizate de consumul excesiv de alcool.

BIBLIOGRAFIE

1. Lieber CS. Metabolic consequences of ethanol. *Endocrinol* 1994; 4 (2): 127-139.
2. Tonnensen H, Hejberg L, Frobenius S et al. Erithrocyte mean cell volume-correlation to drinking pattern in heavy alcoholics. *Acta Med Scand* 1986; 219: 515-518.
3. Schwan R, Albuisson E, Malet L et al. The use of biological laboratory markers in the diagnosis of alcohol misuse: an evidence-based approach. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74: 273-279.
4. Wallach J. *Interpretarea testelor de diagnostic*. Ed. Ştiinţelor Medicale, 2004.
5. Ghalim N, Hugot-Puchois A, Puchois P et al. Influence de l'alcool sur les lipids plasmatiques et l'athérogénese. Aspects épidémiologique et biochimique. *Press Méd* 1991; 20: 507-512.
6. Thorton J, Heaton K, Symes C. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1993; II: 819-822.
7. Huang CM, Elin RJ, Ruddel M et al. The effects of alcohol withdrawal on serum concentration of Lp (a), apolipoproteins A-I and B, and lipids. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 895-898.
8. Persson J, Magnusson PH, Borg S. Serum gamma-glutamyl-transferase (GGT) in a group of organized teetotallers. *Alcohol* 1990; 7: 87-89.
9. Mihas AA, Tavassoli M. Laboratory markers of ethanol intake and abuse: a critical appraisal. *Am J Med Sci* 1992; 303: 415-428.
10. Litten RZ, Allen JP, Fertig JB. Gamma-glutamyltransferase and carbohydrate-deficient transferrin: alternative measures of excessive alcohol consumption. *Alcoholism Clin Exp Res* 1995; 19: 1541-1546.
11. Daeppen JB, Smith TL, Schuckit MA. Influence of age and body mass index on gamma-glutamyltransferase activity: a 15-year follow up evaluation in a community sample. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998; 22: 941-944.
12. Helander A, Tabakoff B. Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the Pilot Study of the WHO/ISBRA Collaborative project on state and trait markers of alcohol. *Alcohol Alcoholism* 1997; 32: 133-144.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. III, nr. 4

SEMNIFICAŢIA NEUROIMAGISTICII ÎN EVALUAREA NOU-NĂSCUTULUI CU ASFIXIE NEONATALĂ

Gabriela Zaharie[1], Daniela Adriana Ion[2], Nadia Schmidt[1], Monica Popa[1], T. Zaharie[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "I. Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Neonatologie
Universitatea de Medicina şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
2 Disciplina Fiziopatologie II
Spitalul Clinic de Urgenţă "Prof. Dr. O. Fodor" Cluj-Napoca
3 Departamentul de Anatomie patologică

THE SIGNIFICANCE OF NEUROIMAGING IN THE EVALUATION OF THE NEWBORN WITH NEONATAL ASPHYXIA (Abstract): This is a retrospective study of 3069 newborns admitted to the Neonatology Department of the 1st Obstetrics and Gynaecology Clinic of Cluj-Napoca, Romania. **Material and method**: We considered 38 newborns with the diagnosis of neonatal asphyxia. The neuroimaging performed was transphontanellar ultrasonography, CT-scan, MRI, depending on case. Postasphyxic syndrome evaluation, complete neurological examination, EEG and neuroimaging were performed. **Results**: The incidence of neonatal asphyxia was 1.15%. Neurological signs were present in 63.15% of the cases. Neurological aspects of newborns were present in different grades of hypoxic-ischaemic encephalopathy. EEG signs were present in 33.3% preterm newborns and 50% newborns at term. Transphontanellar ultrasonography showed different grades of intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia in 35%. CT-scan was performed in 3 cases. MRI evaluation was performed in 8 cases and showed different types of cerebral ischaemia and cerebral atrophy. Neuroimaging is a marker for the evolution of cerebral injury. **Conclusion**: The evaluation of the newborn with neonatal asphyxia must be complex, and include clinical data, EEG and neuroimaging. **Key words**: NEUROIMAGING, PERINATAL ASPHYXIA, NEWBORN

Termenul de encefalopatie hipoxic-ischemică (EHI) a fost introdus de Sarnat în 1976 şi modificat de Volpe (1). Incidenţa acestei afecţiuni se estimează la 2 cazuri la 1000 de nou-născuţii vii la termen. Aproximativ 0,3 la 1000 de nou-născuţi rămân cu sechele neurologice (2).

Sindromul neurologic care se asociază asfixiei intrauterine este prototipul EHI. Apariţia sindromului neurologic neonatal este o condiţie *sine qua non* pentru atribuirea leziunii cerebrale agresiunii *intrapartum*. Există trei caracteristici importante alte acestui tip de agresiune: evidenţa suferinţei fetale (anomalii de ritm cardiac fetal, lichid amniotic meconial), depresie la naştere şi sindrom neurologic neonatal apărute în primele ore sau zile de viaţă. Anomaliile sistemice datorate ischemiei acompaniază, de cele mai mute ori, sindromul neurologic neonatal. Unele studii evidenţiază implicarea sistemului nervos central în 62% din cazuri. Acesta este unicul organ implicat în 16% din cazuri (3). Aproximativ

20% din copiii cu asfixie neonatală aparentă nu prezintă nici o anomalie sistemică.

Tehnici majore de evidenţiere a structurii normale sau anormale a creierului sunt echografia, CT (tomografia computerizată) şi RMN (rezonanţă magnetică nucleară). Aplicaţia RMN convenţională are valoare majoră în definirea aspectelor de dezvoltare a creierului, în special a procesului de mielinizare (4,5). Avantajul CT constă în posibilitatea evidenţierii calcificărilor intracerebrale.

Scopul lucrării este de a evidenţia semnificaţia neuroimagisticii în evaluarea nou-născutului cu asfixie neonatală.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv la 3069 de nou-născuţi internaţi în Secţia de Neonatologie a Clinicii Obstetrică-Ginecologie I Cluj-Napoca. S-au luat în studiu 38 de nou-născuţi cu diagnosticul de asfixie perinatală.

Criteriile de definire (6) a asfixiei neonatale au fost cele ale Asociaţiei Americane de Pediatrie: Apgar < 3 la 5 minute, acidoză metabolică mixtă cu pH < 7, evidenţierea simptomatologiei neurologice şi suferinţa pluriorganică. Lotul de studiu a fost reprezentat de 17 nou-născuţi prematuri cu greutate de 1987,64 ± 710,118 g şi 21 nou-născuţi la termen cu greutate de 3269,04 ± 599,124 g.

Neuroimagistica practicată a fost reprezentată de ETF (echografie transfontanelară), CT respectiv RMN, după caz. Evaluarea nou-născuţilor a cuprins evaluarea sindromului post-asfixic, examinarea neurologică completă, EEG (electroencefalograma) şi neuroimagistică.

REZULTATE

Lotul de studiu a fost reprezentat de 38 de nou-născuţi cu diagnosticul de asfixie neonatală, realizându-se o incidenţă de 1,15%.

Simptomatologia neurologică s-a evidenţiat la 63,15% din cazuri.

În cadrul tabloului neurologic, nou-născuţii au prezentat diferite grade de encefalopatie hipoxic ischemică:

(a) Sarnat I - modificări de reflexe şi tonus muscular (70,60% prematuri şi 87% nou-născuţi la termen);

(b) Sarnat II - convulsii (23,10% prematuri şi 55% nou-născuţi la termen);

(c) Sarnat III - status convulsiv cu alterarea stării de conştienţă (1 caz de nou-născut prematur şi 2 cazuri de nou-născuţi la termen).

Modificări EEG au prezentat 33,3% dintre prematuri şi, respectiv, 50% din nou-născuţii la termen.

Evaluarea neuroimagistică s-a realizat la toţi nou-născuţii cu asfixie neonatală.

ETF s-a practicat la 38 de cazuri în primele 72 de ore, apoi la 10 zile şi apoi la interval de 2 săptămâni, până la externare. În primele 72 de ore aspectele au fost de hemoragie intraventriculară de diferite grade. Ulterior, s-au evidenţiat leziuni cu aspect de leucomalacie periventriculară la 6 din cazuri, reprezentând 35% .

TABELUL I

Modificări neuroimagistice evidenţiate

Tipul examinării	Număr cazuri	Modificări prezente	Număr cazuri
ETF	38	- Leucomalacie periventriculară	6
		- Edem cerebral	10
		- Hemoragie cerebrală	10
		- Malformaţii de fosă posterioară	1
RMN	8	- Aspecte evolutive de hemoragii cerebrale	4
		- Aspecte de ischemie cerebrală	3
		- Aspecte de atrofie cerebrală	2
CT	3	- Hidrocefalie	2
		- Malformaţii de fosă posterioară	1

CT s-a realizat la 3 cazuri la care s-a suspicionat o malformaţie de sistem nervos la nivelul fosei posterioare, unde, s-a şi confirmat o malformaţie Dandy-Walker tip II, precum şi cand s-au evaluat hidrocefaliile active, în vederea montării unui şunt vetriculo-peritoneal.

În 8 cazuri la care aspectul ETF a fost complex, în sensul asocierii mai multor tipuri de leziuni sau al prezenţei unor leziuni cerebrale extinse, motiv pentru care s-a efectuat evaluare prin RMN. Acestea s-au efectuat la 10 zile şi apoi la 3 luni de viaţă. Aspectul RMN a evidenţiat forme diferite de ischemie cerebrală şi atrofie cerebrală.

În evaluarea unui copil cu asfixie neonatală este obligatorie evaluarea în dinamică. Evoluţia leziunilor cerebrale trebuie, deasemenea, monitorizată în dinamică, corelând-o cu aspectul ETF, EEG şi RMN, toate acestea necesitând apoi coroborare cu tabloul neurologic al copilului.

Un caz clasic de EHI a fost reprezentat de un nou-născut cu 2700 g la 38 săptămâni de gestaţie, Apgar 7/8, naştere spontană în prezentaţie craniană, cu lichid amniotic meconial şi cu circulară de cordon. Examenul neurologic efectuat timp de 2 săptămâni a evidenţiat o pareză facială dreaptă, cu clonus de picior bilateral, ceea ce sugera spasticitate; la 3 săptămâni s-a menţinut spasticitatea la membrele inferioare, iar la 4 săptămâni a existat tendinţă de spasticitate şi la nivelul membrelor superioare. EEG la 2 săptămâni a prezentat aspect de *„suppresion burst"*, la 3 săptămâni aspecte iritative fruste în derivaţii anterioare stângi şi la 4 săptămâni aspecte iritative minime în derivaţiile parietale drepte. ETF a evidenţiat aspecte chistice multiple la nivel periventricular, interpretate ca leziuni de leucomalacie periventriculară. RMN la o lună a relevat jumătatea anterioară a encefalului cu hipersemnal în T2, iar la nivelul lobilor frontali şi parţial parietal, în special în dreapta, în T1, s-au evidenţiat câteva zone de liză-malacie şi atrofie globală fronto-parietală bilaterală. La 4 luni, RMN a evidenţiat lărgirea şanţurilor corticale, higromă fronto-parietală bilaterală, hidrocefalie comunicantă, corp calos atrofic, leucomalacie periventriculară şi lacune ischemice la nivelul capsulei interne, bilateral. Concluzia a fost de atrofie bilaterală de origine ischemică şi leucomalacie periventriculară (fig. 1, 2, 3).

În mod particular, în 2 dintre cazuri, aspectul RMN efectuat în dinamică nu a fost concordant cu tabloul neurologic al copilului.

Primul caz, la vârsta de 10 zile, prezenta un examen neurologic normal, aspecte EEG şi RMN normale. La vârsta de 3 luni au apărut modificări ale tabloului neurologic, cu debutul unei paralizii spastice, modificări la nivelul EEG (traseu cu aspect iritativ), iar aspectul RMN s-a menţinut normal (fig. 4, 5).

La un caz cu asfixie neonatală severă şi

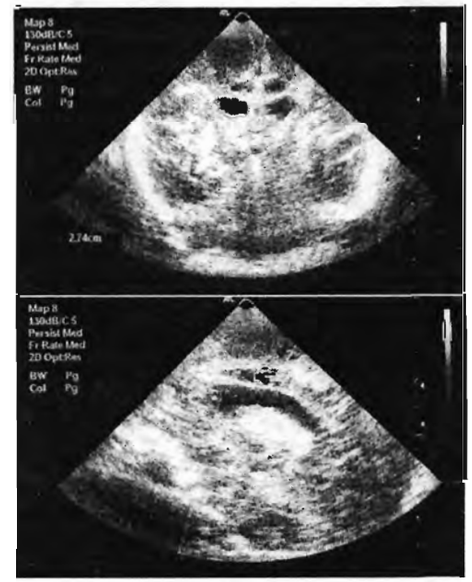


Fig. 1. Aspectul ETF la 10 zile

Fig. 2. RMN la 3 săptămâni

Fig. 4. Aspectul ETF la 10 zile

Fig. 3. Aspectul RMN la 4 luni

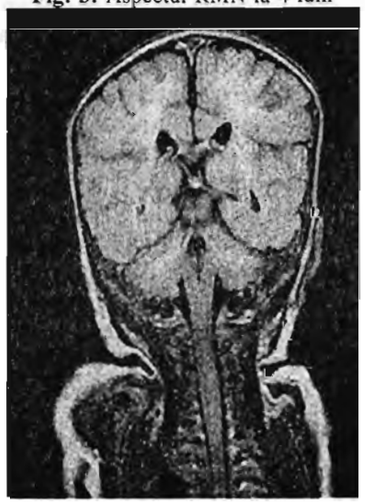


Fig. 5. Aspectul RMN la 3 săptămâni

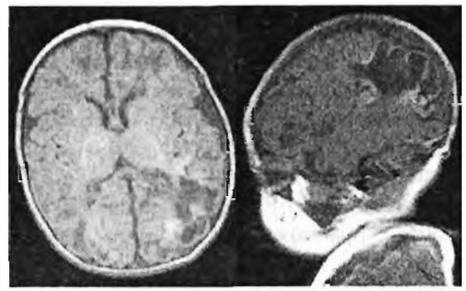


Fig. 6. Aspectul iniţial al RMN

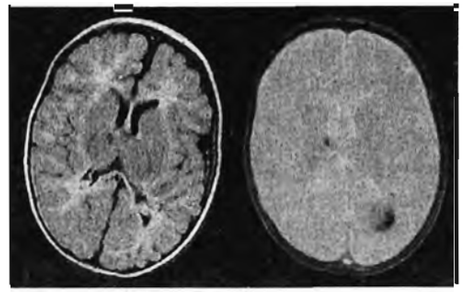


Fig. 7. Aspectul RMN la 3 luni

Fig. 8. Aspectul ETF la 10 zile

CID (coagulare intravasculară diseminată) examenul neurologic a fost normal şi EEG a evidenţiat un traseu lent în derivaţii drepte, fără aspecte iritative. ETF a evidenţiat ecodensităţi difuze la nivelul masei cerebrale. S-a efectuat RMN care a evidenţiat focare hemoragice multiple superficiale şi profunde. Cazul a fost reevaluat la 3 luni, examenul neurologic şi EEG menţinându-se normale, cu aspect RMN mult ameliorat (fig. 6, 7, 8).

Hemoragia cerebrală gradul IV cu hidrocefalie secundară a fost diagnosticată la 2 nou-născuţi prematuri de 29 şi, respectiv, 30 de săptămâni de gestaţie, cu ameliorări ale CT după efectuarea şuntului ventriculoperitoneal.

DISCUŢII

ETF este una dintre tehnicile care utilizează fontanela anterioară. Valoarea tehnică a ETF a fost evidenţiată în multe studii (7). Valoarea ETF este relevată de posibilitatea identificării diverselor procese intracraniene, precum şi a detectării şi a evaluării leziunilor hipoxic-ischemice, a spaţiului subdural, a matricei germinale, a hemoragiilor de fosă posterioară, anomaliilor chistice şi vasculare. Limitele acestei investigaţii sunt date de rezoluţia slabă la nivelul fosei posterioare, în special în condiţiile unor anomalii parţiale. În studiul de faţă s-a considerat necesară completarea ETF cu CT sau RMN în situaţia malformaţiilor de fosă posterioară, indicaţie conformă cu standardele din literatura de specialitate.

CT este o tehnică vizuală bazată pe iradiere. Prin utilizarea unor aparate moderne se pot realiza reconstrucţii cu înaltă rezoluţie. CT oferă informaţii mult mai bine definite decât ETF în evaluarea leziunilor parenchimatoase cerebrale, a hemoragiilor sau a altor colecţii situate în spaţiul subdural şi subarahnoidian şi a leziunilor din fosa posterioară. Dezavantajele acestei metode de investigaţie sunt reprezentate de

necesitatea transportului copilului, de iradiere şi echipamentul scump.

Valoarea RMN în studiul creierului nounăscutului este tot mai discutată. RMN convenţional are o valoare majoră în definirea aspectelor de dezvoltare, respectiv de mielinizare, a creierului nou-născutului. RMN cantitativ-volumetric reprezintă un avantaj major în studiul dezvoltării creierului normal, utilizând tehnici de segmentare tisulară şi procesarea imaginilor, evidenţiind modificările în creşterea diferitelor regiuni ale creierului în dezvoltare. Aplicarea tehnicii RMN *quantitative water diffusion* este utilizată pentru studiul microstructurii cerebrale. Limitele RMN la nou-născutul critic sunt reprezentate de durata mai lungă a examinării, obligativitatea eliminării obiectelor metalice aflate pe pacient şi dificultatea monitorizării pacientului în timpul examinării. În studiul de faţă, pentru evitarea reacţiilor de tip anafilactic, RMN s-a efectuat fără substanţă de contrast. RMN este utilizat în anomaliile dificil de vizualizat cu ajutorul CT (tulburări de mielinizare sau de migrare neuronală, leziuni hemoragice şi ischemice, agenezie de corp calos, malformaţii arterio-venoase, leziuni ale fosei posterioare şi ale măduvei spinării). Cele mai noi tehnici funcţionale de RMN obţin informaţii despre fiziologia cerebrală: DWI (*diffusion-weighted imaging*) şi BOLD (*blood oxygenation level-dependent*) (6,7). Se obţin, astfel, imagini de înaltă rezoluţie ale creierului cu detalii anatomice, informaţii despre dezvoltarea intrauterină a girusurilor, a şanţurilor şi a procesului de mielinizare. DWI poate fi utilizat în monitorizarea EHI în orice stadiu al dezvoltării. Spectroscopia RMN permite determinarea cantitativă a unor metaboliţi cerebrali. Spectroscopia în infraroşu apropiat (la lungimea de undă selectată absorbţia luminii este dependentă de hemoglobina oxigenată şi de reacţiile de oxidare la nivelul citocromului A3) permite măsurări cantitative asupra eliberării de oxigen şi a oxigenării creierului. Indicaţiile metodei sunt în stabilirea efectelor unor tratamente sau intervenţii asupra perfuziei şi oxigenării cerebrale (7). Aplicabilitatea acestei metode se referă la nou-născuţii intubaţi la care se poate identifica o creştere a presiunii pasive de circulaţie cerebrală, condiţie asociată cu creşterea de 4 ori a riscului leucomalaciei periventriculare şi al hemoragiei intraventriculare severe.

CONCLUZII

1. Neuroimagistica este un marker al evoluţiei suferinţei cerebrale.
2. Evaluarea copilului cu asfixie neonatală trebuie să fie complexă, cu coroborarea datelor clinice, EEG şi neuroimagistice.

BIBLIOGRAFIE

1. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
2. Pearlman J. Mechanism, manifestation and management of neonatal asphyxia. *Lancet* 2006; 865-870.
3. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan disfunction in infants with postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89: 152-155.
4. Shanmugalingam S, Thornbu JS, Iwata O, Bainbrige A, O'Brein FZ. Comparative prognostic utilities of early quantitative MRI spectroscopy in neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1467-1477.
5. Woodward CJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard V, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355 (7): 685-694.
6. Zacharia A, Zimine S, Lovblad KO, Warfield S, Thoney H, Bossi E. Neuroimaging evaluation of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33 (2): 517-544.
7. Zacharia A, Zimine S, Lovblad KO, Warfield S, Thoney H, Bossi E. Early assessment of brain maturation by MRI segmentation in neonates and premature infants. *AJNR* 2006; 27 (5): 972-977.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

MULTICYSTIC MESOTHELIOMA - A RARE CASE OF ASCITES CASE REPORT

M. Manuc[1], C. Lamatic[1], C. Pop[1], C. Dobrea[2], G. Becheanu[1], M. Grasu[3], D. Iosif [4], M. Diculescu[1]
Fundeni Clinical Institute Bucureşti
1 Clinic of Gastroenterology
2 Clinic of Hematology
3 Clinic of Radiology
4 Department of Pathology

MULTICYSTIC MESOTHELIOMA - A RARE CASE OF ASCITES. CASE REPORT (Abstract): We present the case of a 37-year-old male, admitted to our clinic with abdominal tenderness, right supraclavicular tumour, and ascites. The presence of ascites was incidentally reported 6 years before, but no other evaluation was done at that moment or during this period. Abdominal ultrasound and CT scan revealed moderate ascites, perivascular adenopathies, and multiple abdominal cystic lesions, while thoracic CT scan revealed the same lesions in mediastinum. Laboratory data were within normal limits, including the tumoral markers, and the tests for hydatid cysts. A biopsy from the right supraclavicular nodule was performed, and based on usual and immunohistochemical stains (calretinin, mesotheline, CK 5/6, CK 7, CK18 diffusely positive in mesothelial cells, and CEA -M, bcl-2 and vimentin negative), suggested the diagnosis of mesothelioma. Based on these results, the diagnosis of "multicystic mesothelioma" was made. The patient was referred for surgery. **Key words**: MULTICYSTIC MESOTHELIOMA, ASCITES, PLEURAL AND PERITONEAL CYSTS, DIAGNOSIS

Multicystic peritoneal mesothelioma is an uncommon lesion that derives from the cells lining the pleura or peritoneum. The tumour is composed of spindle cells or fibrous tissue, which may enclose glandlike spaces lined by cuboidal cells. The pathogenesis is still controversial. Some authors believe that the lesion is neoplastic, while others favour a reactive process.

This entity has an uncertain malignant potential and a uniform management strategy was not established. It is considered as an intermediate-grade tumour, between the benign adenomatoid tumour of the peritoneum and the more common malignant asbestos-related peritoneal mesothelioma (1) presenting a significant potential of recurrence after surgical resection (2).

CASE REPORT

A 37 year old male was admitted in our clinic for further evaluation of an ascites associated with abdominal masses. A diagnosis of minimal ascites was previously reported 6 years ago, but in the absence of any symptoms, the patient did not perform any subsequent investigation or treatment. At this moment he had experienced an episode of acute colicky pains witch passed with antispasmodics and antalgics, but the US revealed several cysts in intergastrohepatic, retro pancreatic and left perirenal areas, so the patient was referred to our clinic.

The physical examination revealed right supraclavicular nodule, adherent to deep

layers, two abdominal masses, one located in left hypochondrium and the other periumbilical on the right side, around 6-7 cm diameter each, and minimal ascites.

Laboratory data were within normal values, including the tests for hydatidosis, and tumoral markers (CEA, CA 19-9, AFP). Cytology from ascites revealed only normal mesothelial cells, and no malignancy.

Chest radiography described a solid lesion in the right pulmonary hilum with increased diameter of the upper mediastinum.

Abdominal ultrasound describes ascites, several solid lesions-perivascular adenopathies and several supra and retrovesical cysts up to 7cm diameter with interior septa and power Doppler positive at the surface and the septa. Upper and lower endoscopies were showed no lesions.

The patient performed a thoracic and abdominal CT scan. The results consisted in the presence of abdominal (fig. 1, 2) and thoracic (fig. 3) multiple cystic lesions, regional adenopathies and moderate ascites. One cystic lesion was present even on the pleural dome of right pulmon, corresponding to the supraclavicular area (founded on clinical examination) (fig. 4). The following step was the resection of this lesion followed by a histopathological examination.

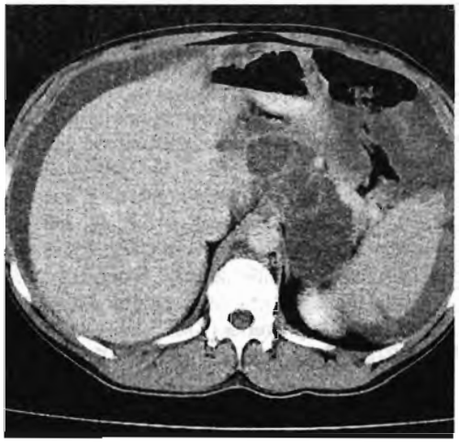


Fig. 1. Abdominal CT - multyple cystic lesions located around spleen, retrocrural, perigastric, celio-mesenteric. Ascites present perihepatic and perisplenic

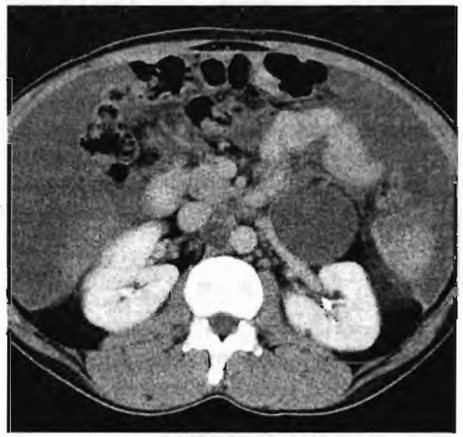


Fig. 2. Abdominal CT - multyple cystic lesions located in the lombo-aortic area. Free ascites is also present in the peritoneum

Fig. 3. Thoracic CT - cystic lesions with idodophylic wall present in the mediastinum

Fig. 4. Laterocervical CT image - cystic lesion adiacent to pleural right dome

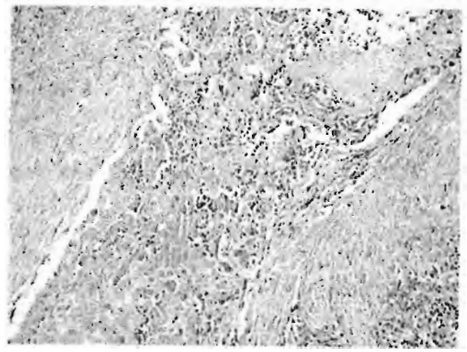


Fig. 5. Trabecullary and micropapillary proliferation lined by cuboidal mesothelial cells without evident atypical changes, HE staining x100

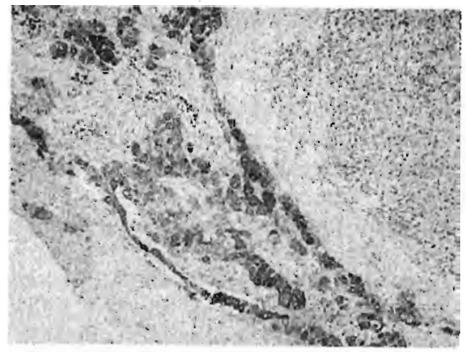


Fig. 6. Immunostaining - calretinine positive diffusely x100

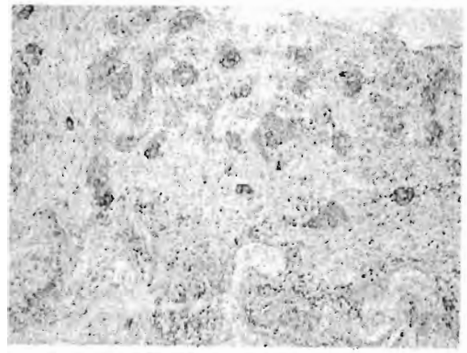


Fig. 7. Immunostaining - cytokeratine CK 7 diffusely positive x100

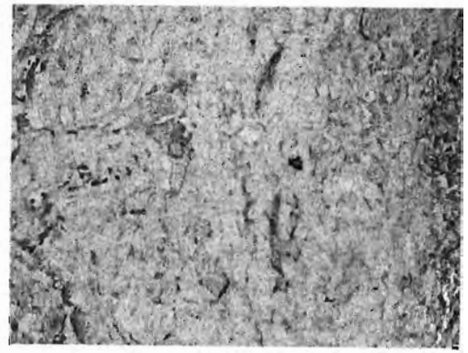


Fig. 8. Immunostaining - mesotheline diffusely positive x200

The histopathological aspect was as a cyst composed from fibrous tissue and mesothelial cells lining it (fig. 5). Immunohistochemistry was performed, being diffusely positive in mesothelial cells for calretinin (fig. 6), cytokeratines - CK 5/6, CK 7 (fig. 7), CK18, and mesotheline (fig. 8), and while negative for vimentin, CEA, and bcl-2. The diagnostic of multiple cystic mesotheliomas was established and the patient was referred to surgery.

DISCUSSION

Multicystic mesothelioma of the peritoneum is a rare entity, only 130 cases being reported until 2006 (3). The condition was first observed by Plant in 1928, when several cysts in the pelvis (during a surgery for leiomyoma of the uterus) were incidentally reported, but was first described in 1979 (4); and could involve the peritoneum, extraperitoneal space, omentum, or pelvic or abdominal viscera (5). Pleural involvement was extremely rare reported (6).

The lesions commonly (84%) occur in women during their reproductive age (7), in association with history of previous abdominal surgery (8), endometriosis or pelvic inflammatory disease (9,10). However, there are several reports concerning males (11), or children (12).

The classical presenting signs and symptoms are abdominal pain, tenderness, or distension with an abdominal or pelvic

mass. Less frequently, this neoplasm may manifest as an incidental finding (1). Ascites is incidentally reported (13), as well as a debut with acute abdomen (3).

Radiological findings in multicystic mesothelioma include multilocular thin-walled cysts containing watery secretions (1). US demonstrate multiseptated anechoic cysts (14). The US provides an adequate screening evaluation; however, the CT more accurately depicts the location and extent of the mass. The CT demonstrates a well-defined, low-attenuation mass with no calcified septa. Historically, the CT has been the most commonly used preoperative modality (15). MR imaging provides additional coronal and sagittal planes, which assist in the assessment of both the relationship with bowel and possible visceral organ involvement. The watery serous content has low signal intensity on T1-weighted images and intermediate to high signal intensity on T2-weighted images. However, multicystic mesothelioma is seldom diagnosed at preoperative imaging (16) because it is exceedingly rare.

The diagnosis requires histological evaluation. Preoperative fine-needle aspiration biopsy of cystic lesions may help the differential diagnosis (17). Multicystic mesothelioma is made up of mesothelium-lined cysts embedded in fibrovascular stroma. The mesothelial cells are typically cuboidal or flattened. In one third of patients, adenomatoid change or squamous metaplasia of the mesothelium is found. The diagnosis can be confirmed by electron microscopy and immunohistochemistry (18). Immunohistochemmically, these tumours shows positivity for cytokeratines (80%), mesotheline, and calretinin (84%) (19).

The differential diagnosis includes lymphangioma, other mesenteric-omental cysts, ovarian cystadenoma and cystadenocarcinoma, cystic teratoma, pseudomyxoma peritonei, cystic smooth muscle tumours, visceral cysts, cystic mucinous neoplasms of the pancreas, nonpancreatic pseudocysts, cystic forms of endosalpingiosis, endometriosis, and malignant mesothelioma (1,5,7, 20,21,22).

Regarding the treatment it is important to statue that surgery is the only effective treatment to these tumours, and that they are not responsive to chemotherapy or radiation therapy (23). Treatment for localized lesions is total surgical excision, and for more extensive lesions, aggressive surgical approaches including cytoreductive surgery with peritoneotomy are recommended (24). Localized recurrences occur with varying prevalence, and surgical debulking is occasionally performed. Recurrence may occur in 27% to 75% of the patients within 3 months to 22 years of the initial resection (25). Combined modality treatment with cytoreductive surgery plus heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy may minimize the high risk of recurrence (24,26).

Although its recurrence is high after surgical resection, it does not present a tendency to transform into malignancy. There are several cases of malignant transformation (27, 28), but at this moment we cannot establish the incidence of this change, even if its neoplastic nature is supported. It is considered that a prolonged systematic follow-up, perhaps for life, is required since the lesion usually reappears and further resection or other therapy may be indicated.

CONCLUSIONS

This case has a few particularities which could make it unique – the diagnosis in a male patient, the association with ascites, a discordant minimal clinical onset despite a concomitant large pleural and peritoneal involvement, a long asymptomatic evolution in the absence of any treatment. All those data make him a "difficult to diagnose" and difficult to manage" patient. Although a long time asymptomatic period (6 years), it is possible that in the near future these lesions may transform into potentially aggressive and even lethal processes.

REFERENCES

1. Weiss SW, Tavassoli FA. Multicystic mesothelioma: an analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 737-746.
2. Inman DS, Lambert AW, Wilkins DC. Multicystic peritoneal inclusion cysts: the use of CT guided drainage for symptom control. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82: 196-197.
3. Safioleas, MC, Kontzoglou C. , Stamatakos M. Giaslakiotis K. Safioleas C. Alkiviadis K. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 21; 12 (35): 5739-5742.
4. Mennemeyer R, Smith M. Multicystic peritoneal mesothelioma: a report with electron microscopy of a case mimicking intra-abdominal cystic hygroma (lymphangioma). *Cancer* 1979; 44: 692-698.
5. Katsube Y, Mukai K, Silverberg S. Cystic mesothelioma of the peritoneum: a report of five cases and a review of the literature. *Cancer* 1982; 50: 1615-1622.
6. Ball NJ, Urbanski SJ, Green FH, Kieser T. Pleural multicystic mesothelial proliferation. The so-called multicystic mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 (4): 375-378.
7. O'Neil JD, Ros PR, Storm BL, Buck JL, Wilkinson EJ. Cystic mesothelioma of the peritoneum. *Radiol* 1989; 170: 333-337.
8. Tangjitgamol S, Erlichman J, Northrup H, Malpica A, Wang X, Lee E, Kavanagh JJ. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: cases reports in the family with diverticulosis and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1101-1107.
9. Groisman GM, Kerner H. Multicystic mesothelioma with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 642-644.
10. Urbanczyk K, Skotniczny K, Kucinski J, Friediger J. Mesothelial inclusion cysts (so-called benign cystic mesothelioma)—a clinicopathological analysis of six cases. *Pol J Pathol* 2005; 56: 81-87.
11. Carpenter HA, Lancaster JR, Lee RA. Multilocular cysts of the peritoneum. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 634-638.
12. Hanukoglu A, Gewurtz G, Zaidel L, Krispin M, Fried D. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum: the occurrence of an adult entity in a child. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 169-172.
13. Moreira VF, Defarges V, González Palacios F, Bermejo F Benign peritoneal mesothelioma as a cause of ascites. *Rev Clin Esp* 1997; 197 (5): 384-385.
14. Schneider JA, Zelnick EJ. Benign cystic peritoneal mesothelioma. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 190 -199.
15. Wong WL, Johns TA, Herlihy WG, Martin HL. Multicystic Mesothelioma. *RadioGraphics* 2004; 24: 247-250.
16. Ozgen A, Akata D, Akhan O, Tez M, Gedikoglu G, Ozmen MN. Giant benign cystic peritoneal mesothelioma: US, CT, and MRI findings. *Abdom Imaging* 1998; 23: 502-504.
17. van Ruth S, Bronkhorst MW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Peritoneal benign cystic mesothelioma: a case report and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 192-195.
18. Petrou G, Macindoe R, Deane S. Benign cystic mesothelioma in a 60-year-old woman after cholecystectomy. *ANZ J Surg* 2001; 71: 615-618.
19. Bansal A, Zakhour HD. Benign mesothelioma of the appendix: an incidental finding in a case of sigmoid diverticular disease. *J Clin Pathol* 2006; 59 (1): 108-110.
20. de Peralta MN, Delahoussaye PM, Tornos CS, Silva EG. Benign retroperitoneal cysts of mullerian type: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 273-27.
21. Romero JA, Kim EE, Kudelka AP, Edwards CL, Kavanagh JJ. MRI of recurrent cystic mesothelioma: differential diagnosis of cystic pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 377-380.

22. Abdullahi H, Fawzi H. Gynaecological presentation of benign multicystic mesothelioma. *J Obstet Gynaecol* 2003 ; 23 : 576.
23. Datta RV, Paty PB : Cystic mesothelioma of the peritoneum. *Eur J Surg Oncol* 1997 ; 23 : 461-462.
24. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, Glehen O. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy : results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 (3) : 405-412.
25. Stoupis C, Ros PR, Abbitt PL, Burton SS, Gauger J. Bubbles in the belly : imaging of cystic mesenteric or omental masses. *RadioGraphics* 1994 ; 14 : 729-737.
26. , Kusamura S, Nonaka D, Oliva GD, Laterza B, Deraco M . Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2007, 14 (10) : 2790-2797.
27. Hejmadi R, Ganesan R, Kamal NG. Malignant transformation of a well-differentiated peritoneal papillary mesothelioma. *Acta Cytol* 2003 ; 47 : 517-518.
28. Gonzalez-Moreno S, Yan H, Alcorn KW, Sugarbaker PH. Malignant transformation of "benign" cystic mesothelioma of the peritoneum. *J Surg Oncol* 2002 ; 79 : 243-251.

NOUTĂŢI

NIVELURILE NEOPTERINEI ÎN FLUIDUL CREVICULAR GINGIVAL LA PACIENŢII SĂNĂTOŞI ŞI LA CEI CU DIFERITE AFECŢIUNI PARODONTALE

Neopterina, metabolit al guanosinei, aparţine clasei de compuşi chimici cunoscuţi sub denumirea de pteridine şi reprezintă un marker timpuriu de evaluare a imunităţii celulare. Recent s-a demonstrat că este asociat cu iniţierea şi progresia afecţiunii parodontale. Scopul studiului realizat de un grup de cercetători din India a constat în evaluarea legăturii între parametrii clinici şi concentraţiile neopterinei în interiorul fluidului crevicular de la nivelul gingiei inflamate şi situsurilor parodontale, înainte şi după tratamentul parodontal. Cercetarea a fost realizată pe un număr de şaizeci pacienţi, cu vârste cuprinse între 35-65 ani, de ambele sexe, 30 de sex masculin şi 30 de sex feminin, divizaţi în 4 grupuri de câte 15 subiecţi, fiecare grup fiind stabilit în funcţie de indicele gingival, indicele Ramfjord de afectare parodontală, pierderea ataşamentului şi de parametrii radiografici (pierderea osoasă). Grupul 1 a fost constituit din subiecţi sănătoşi, grupul 2 a fost format din pacienţi cu gingivită, grupul 3 - din pacienţi cu parodontită marginală moderată, iar grupul 4 a fost reprezentat de pacienţi cu formă moderată spre severă de parodontită marginală. Un al cincilea grup a fost format din 15 subiecţi, selectaţi din grupul celor cu formă moderată spre severă de parodontită marginală, la 6 până la 8 saptămâni după terapia parodontală, reprezentată de detartraj şi planare radiculară. De la fiecare pacient a fost colectat fluid crevicular gingival şi, prin testări imunoenzimatice, au fost determinate nivelurile de neopterină, rezultatele obţinute fiind analizate statistic. Cea mai mare concentraţie medie a neopterinei în fluidul crevicular gingival a fost întâlnită la pacienţii din grupul 4 (51 nmol/l), iar cea mai mică, la subiecţii aparţinând grupului 1 (1,36 nmol/l). Aceată constatare sugerează o corelaţie pozitivă între concentraţiile neopterinei în fluidul crevicular gingival şi pierderea ataşamentului. Nivelurile neopterinei la pacienţii din grupul 4 au scăzut la 1,77 nmol/l după tratament (grupul 5). Concentraţia neopterinei creşte în paralel cu severitatea afectării parodontale. Nivelurile sale în fluidul gingival crevicular pot fi utile ca indicator al intensităţii inflamaţiei parodontale. (Pradeep AR, Kumar MS, Ramachandraprasad MV, Shikha C, Gingival crevicular fluid levels of neopterin in healthy subjects and in patients with different periodontal diseases. *J Periodontol* 2007 ; 78 (10) : 1962-1967).

Irina Grădinaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

BOALA STILL A ADULTULUI CU MANIFESTĂRI ATEROSCLEROTICE SISTEMICE SEVERE

F. Mitu[1], Corina Macahon[1], Magda Mitu[3], G. Dobrescu[2], I. Florea[4], I. Nedelciuc[5], G. Tinică[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
2 Disciplina de Histologie
Spital Clinic de Recuperare Iaşi
3 Clinica Recuperare Medicală Cardiovasculară
Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
4 Laboratorul de Anatomie patologică
5 Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. George I.M. Georgescu" Iaşi

ADULT ONSET STILL'S DISEASE WITH NORMAL LEVEL OF SERUM FERRITN (Abstract) : We present a case of an adult onset Still's disease : a 51 year old men presented with one month history of high spiking fever, asymmetric migratory polyarthritis and a previous history of pharyngitis. The diagnostic was based upon clinical criteria and laboratory findings, and necessitated the exclusion of infectious, neoplastic, and other "autoimmune" disease. The systemic involvement in our case induced us to comment therapy with corticosteroid. Patients with systemic disease have a favorable prognosis, with only rare serious complications from the disease (pericarditis, tamponade, diffuse intravascular coagulation, amyloidosis, hepatic disease, and respiratory failure) or the treatment (infections, gastrointestinal bleeding etc.). **Key words** : ADULT STILL'S DISEASE, POLYARTHRITIS

Boala Still a adultului a fost descrisă pentru prima dată în 1971 (1), fiind definită ca o asociere de semne biologice şi clinice sugestive pentru diagnostic :

- Febră > 39°C, recurentă câteva zile consecutive, fluctuantă în cursul unei zile, cele mai mari valori ale temperaturii fiind găsite la sfârşitul după-amiezii sau începutul serii
- Artralgii şi/sau tumefacţii articulare
- Papule eritematoase tranzitorii, pe trunchi şi extremităţi ce apar în perioadele de febră înaltă
- Mialgii
- Faringită
- Adenopatii
- Număr crescut de globule albe (leucocite, în special neutrofile)
- Factor reumatoid şi ANA negative
- Hepatomegalie şi modificări bio-chimice de hepatită
- Manifestări mai puţin comune includ : pleurită, pericardită şi splenomegalie (2,3,6,7).

PREZENTAREA CAZULUI

D.G., 51 ani, sex masculin, mediul urban, fumător 15-20 PA, prezintă cu 30-35 zile înainte de internare febră 38,5°C, angină eritematoasă, mialgii, scădere ponderală, artralgii migratorii la nivelul şoldului, umerilor şi coloanei lombosacrate. Investigat în ambulator este depistat cu DZ tip 2 dezechilibrat (glicemia = 379 mg%), modificări ATS generalizate (stenoză de sub-

clavie stângă, stenoză carotidiană stângă, stenoză aortică degenerativă medie şi AOMI). La internare zgomote cardiace ritmice, tahicardice 100 b/min, suflu sistolic de grad III/VI în focarul aortic cu iradiere pe carotide, mai accentuat pe stânga, puls absent la artera radială stângă, diminuat la pedioase, hepatosplenomegalie. Ecografia abdominală relevă un ficat steatozic cu un lob stâng de 67 mm şi un lob drept la limita superioară a normalului. Ecocardiografia efectuată la internare a evidenţiat hipertrofie ventriculară stângă, calcificare de inel mitral posterior ateromatoză aortică, iar cuspa aortică noncoronară hiperecogenă cu o formaţiune mai ecogenă, mobilă, ridicându-se suspiciunea de endocardită infecţioasă. La repetarea ecocardiografiei s-a mai evidenţiat o ste-

TABELUL I

Evoluţia parametrilor umoral – biochimici

Data	4.06.2007	11.06.2007	14.06.2007	19.06.2007
GR	4.080.000	4.070.000	4.390.000	
Hb	11,3 g%	11,3 g%	11,1 g%	12,0 g%
Ht	35,4 %	35,0 %	34,4 %	37,3%
GA	13400/mm³	29000/mm³	15600/mm³	15700/mm³
Neutrofile	63,5%	74,5%	52,5%	
Tr	498000/mm³	428000/mm³	425000/mm³	
Glicemia	164mg%	141mg%	116 mg%	0,82mg%
VSH	125 mm/h	125 mm/h	125 mm/h	56mm/h
PT	7,85g%			
γ-globuline	23,2%			
fibrinogen	8,14g‰	7,35g‰	6,95g‰	5,90g‰
Fe seric	65 µg/dl	60 µg/dl	65 µg/dl	
γGT	122	90	99	
CRP	66,97 mg/l			
ASLO	200UI			
Exudat faringian – klebsiella				
ANAds DNA	6,3Uml			
ANA totali	Neg			
Ac antifosfolipid Screen	2,8 U/ml			
Feritina	202,2 µg/ml			

Fig. 1. Epiderm cu tendinţa de a deveni rectiliniu, derm superficial densificat col. van Gieson

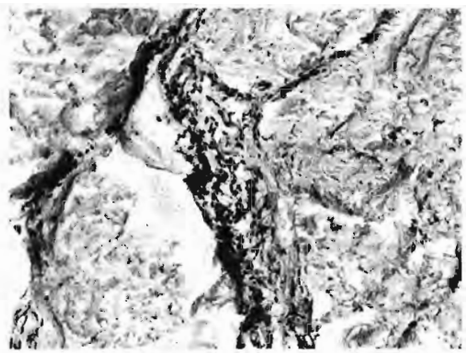


Fig. 2. Detaliu infiltrat inflamator cronic perivascular col. HE

noză aortică medie, cu absenţa imaginilor de vegetaţii valvulare, indicându-se TEE care a infirmat prezenţa vegetaţiilor. Oscilometria membrelor inferioare a relevat valori scăzute ale indicelui oscilometric ca şi VCM : NSPE = 36,9 m/s şi NSPI = 34,7m/s. S-a ridicat suspiciunea unei maladii Still a adultului, a unei PAN, a unei angeite gigante sau a unui LES. S-a efectuat o biopsie musculo-cutanată, fragmentul muscular examinat prezentând fibre inegale, unele din ele tumefiate şi omogenizate. S-a mai constatat o internalizare a nucleilor celulelor musculare, o sporire a celulelor satelite şi discretă reacţie inflamatorie cronică perivasculară. Fragmentul cutanat a prezentat un epiderm subţiat cu zone rectilinii şi un derm dens (fig. 1), cu sporirea fibrelor colagene şi discretă reacţie inflamatorie cronică perivasculară şi perianexială (fig. 2).

La ecografia carotidiană s-a constatat o stenoză severă de ACI stângă şi un flux demodulat de tip vasodilataţie postischemică pe artera subclaviculară stângă. Angiografia carotidiană relevă la originea arterei carotide interne stângi o placă de aterom ulcerată cu tromb care realizează o stenoză de severitate 99% (fig. 3), artera carotidă externă stângă ocluzionată de la origine, iar în segmentul proximal al arterei subclaviculare stângi o placă ulcerată, stenozantă 95% (fig. 4).

Coronarografia a evidenţiat stenoză de LAD în segmentul II de severitate 60-70%, ocluzie cronică în segmentul II al RCA (fig. 5), segmentele distale reâncărcându-se din coronara stângă. La angiografia periferică

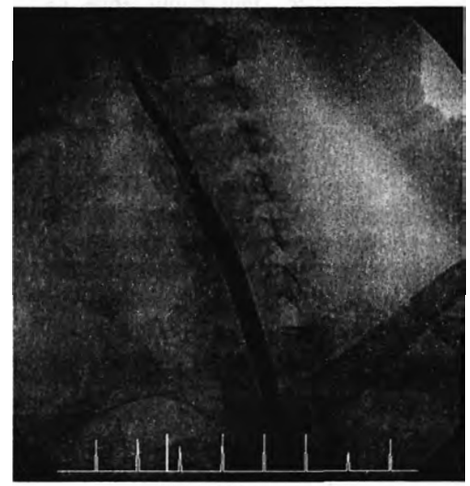


Fig. 3. Stenoză de severitate 99% la nivelul arterei carotide interne stângi

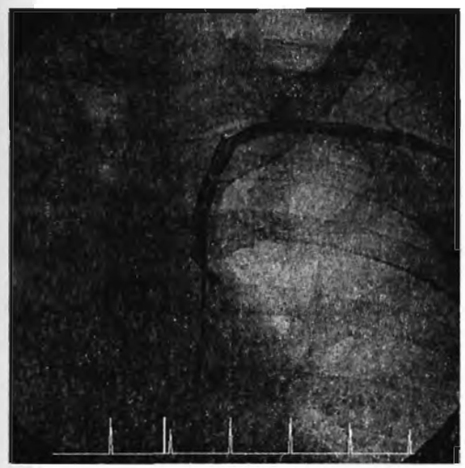


Fig. 4. Stenoză 95% artera subclavie stângă

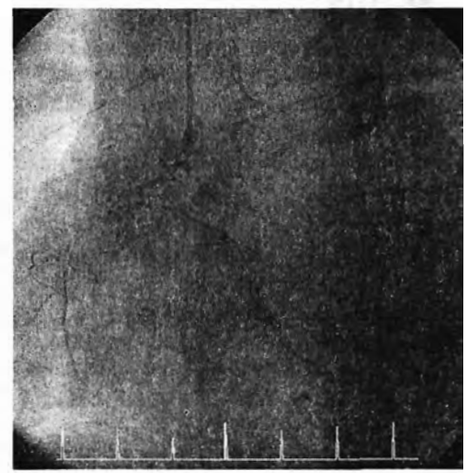


Fig. 5. Ocluzie cronică artera carotidă dreaptă în segmentul II

s-a constatat ateromatoză difuză la nivelul aortei abdominale, artera iliacă comună dreaptă prezentând la origine o stenoză de 50%, iar artera iliacă externă dreaptă o stenoză de 80%.

S-a exclus o colagenoză, o afecţiune hematologică (leucocitoză recţională), mielomul multiplu. Modificările clinice (mialgiile, scăderea forţei musculare), asociate artralgiilor difuze, sindromului febril, VSH-ului, fibrinogenului crescut, asociat leucocitozei moderate, hipergama-globulinemiei, PCR prezentă şi mult crescută, GGT crescut, au dus la diagnosticul de boală Still a adultului. S-a introdus tratament cu cortizon (Medrol 8 mg/zi), evoluţia fiind favorabilă cu dispariţia simpto-matologiei şi ameliorarea parametrilor inflamatori. În ceea ce priveşte leziunile la nivelul arterei carotide stângi şi a arterei subclaviculare stângi s-a optat pentru tratament chirurgical (endarterectomie, by-pass carotido-subclavicular stâng), leziunile coronariene şi de la nivelul axului arterial al membrului inferior drept având indicaţie de tratament conservator (pacient fără angină, fără acuze periferice).

DISCUŢII

Incidenţa bolii Still a adultului este de 0,22-0,34 la 100000 de persoane/an (2). Femeile sunt mai afectate decât bărbaţii. Boala afectează mai frecvent tinerii, 3/4 din cazuri fiind raportate la vârste cuprinse între 16 şi 35 de ani (3,4,5). Într-un studiu retrospectiv efectuat în vestul Franţei, de la 1 ianuarie 1982 la 31 decembrie 1991, incidenţa anuală a bolii Still a adultului a fost de 0,16 la 100000 de locuitori (1). Femeile sunt mai des afectate decât bărbaţii. Cauza bolii Still a adultului este necunoscută. Diagnosticul de boală Still este mai degrabă bazat pe criterii clinice şi necesită excluderea infecţiei, neoplaziei şi a altor boli autoimune (8). Investigaţiile de laborator reflectă un răspuns inflamator sistemic exagerat. Există leucocitoză cu neutrofilie, VSH cresut, hipoalbuminemie, anemie inflamatorie şi trombocitoză, citokine proinflamatorii crescute (10). Locul biochimiei este sporit de utilizarea unor markeri ca feritina şi feritina glicozilată. Un procent scăzut de feritină glicozilată (<20%) în prezenţa unor nivele foarte crescute de feritină pot ajuta diagnosticul (9). Prognosticul este mai sever la pacienţii cu afectare articulară cronică decât la pacienţii care prezintă doar manifestări sistemice, un procent ridicat de pacienţi necesitând protezarea cel puţin a unei articulaţii într-un interval de 13-60 de luni de la instalarea bolii. Pacienţii cu afectare sistemică au un prognostic favorabil, cu complicaţii serioase rare: pericardită, tamponadă, coagulare intravasulară diseminată, amiloidoză, boală hepatică şi insuficienţă respiratorie sau complicaţii ale tratamentului: infecţioase, hemoragie digestivă etc. În literatură se citează un caz de apariţie simultană a unei regurgitări bivalvulare severe (mitrală şi aortică) (11). Tratamentul constă din AINS, corticosteroizi, imunosupresoare, imunoglobuline intravenos şi inhibitori de citokine (8).

PARTICULARITATEA CAZULUI

Prezenţa unui nivel normal al feritinei serice şi suspiciunea unei vegetaţii la nivelul valvei aortice – în literatură se citează un caz de boală Still a adultului care a implicat afectare endocardică mimând endocardită bacteriană acută ca primă manifestare clinică, asocierea cu diabetul zaharat şi o evoluţie accelerată a leziunilor aterosclerotice la un pacient relativ tânăr.

BIBLIOGRAFIE

1. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54 (7): 587-590.
2. Bennett AN, Peterson P, Sangle S et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatol* 2004; 43: 795-799.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
4. van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5: 263-275.
5. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139-1146.
6. Larson EB. Adult Still's disease—recognition of a clinical syndrome and recent experience. *West J Med* 1985; 142: 665-671.
7. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986; 61: 1055-1065.
8. Efthmiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3 (6): 328-335.
9. Garcia-Hejl C, Vest P, Garcia C et al. Diagnosis of adult-onset Still's disease: contribution of biology. *Ann Biol Clin* 2007; 65 (3): 303-307.
10. Chandran V, Aggarwal A, Misra R. Adult-onset still's disease. *J Indian Rheumatol Assoc* 2002; 10: 19-21.
11. Lee JS, Do IN, Kang DH et al. Adult onset Still's disease as a cause of acute severe mitral and aortic regurgitation. *Korean J Intern Med* 2005; 20 (3): 264-267.

NOUTĂŢI

UTILITATEA SCREENINGULUI URINAR ÎN ŞCOLI

Un grup de autori chinezi au cercetat, prin metodă screening, prevalenţa hamaturiei şi proteinuriei la peste 40.000 de copii de vârstă şcolară în şcolile din Shanghai, între anii 2003-2005. Copiii au fost testaţi prin metoda dipstick cu citire manuală (metoda A) sau dispstick citit automat (metoda B) combinată cu testul sulfosalicilic sau microscopie. Unii copii au fost testaţi doar odată, alţii, care au avut rezultate anormale la primul test, au fost testaţi încă odată după 2 săptămâni de la primul test. Prevalenţa testelor anormale de urină la primul screening a fost mai mare de 5.00%, iar la al doilea screening de aproape 1.00%. Atât metoda B cât şi testarea a doua a urinei a avut o mare specificitate pentru fiecare copil. În privinţa costului, cel al screeningului aplicând chiar de două ori metoda A a fost mai mic decât al screeningului cu metoda B. De asemenea, utilizarea screeningului prin metoda A de două ori pentru acelaşi copil s-a dovedit nu doar economică dar a şi permis reducerea efectivă a ratei de rezultate fals pozitive. O urmărire de 10 luni a condus la diagnosticarea a două cazuri de nefropatie cu IgA. S-a dovedit astfel că bolile renale cronice asimptomatice pot fi identificate prin screeningul urinar la copii de vârstă şcolară. Cercetătorii chinezi au conchis că metoda de evaluare prin screening dublu, utilizând metoda A, poate fi cea mai bună alegere (Zhai IH, Xu H, Zhu GH et al. Efficacy of urine screening at school: experience in Shanghai, China. *Pediatr Nephrol* 2007; 12: 2073-2074).

Mihaela Munteanu

MODIFICĂRI ELECTROCARDIOGRAFICE ÎN INTOXICAŢIA ACUTĂ CU PESTICIDE ORGANOFOSFORICE

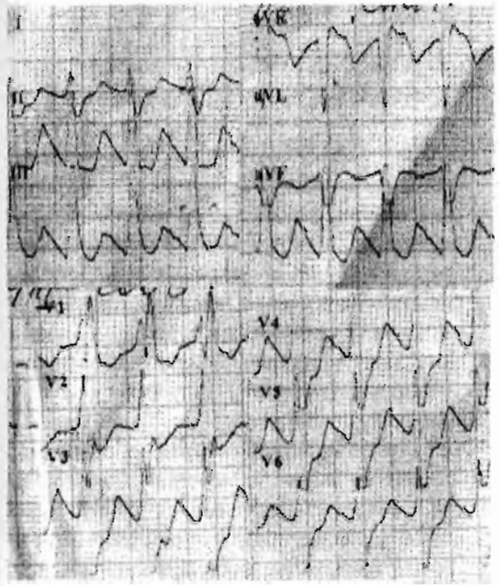
Cătălina Lionte, L. Şorodoc, O. Petriş, Victoriţa Şorodoc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Ioan"
Clinica Medicală

ELECTROCARDIOGRAM CHANGES IN ACUTE ORGANO-PHOSPHATE POISONING (Abstract): Cardiac complications often accompany poisoning with organophosphates. These may be serious and often fatal, being represented by cardiac arrhythmias, electrocardiographic abnormalities and conduction defects, as well as myocardial infarction, a rarely reported complication of acute pesticide poisoning. The extent and pathogenesis of cardiac toxicity from these compounds is not yet clearly defined. We report the case of a 57-year-old woman who presented to our emergency department with coma and acute non-cardiogenic pulmonary edema, as a result of organophosphates ingestion. She was resuscitated for asystole presented shortly after admission; prolonged QTc interval, ST-T changes, right bundle branch block, ventricular tachycardia were recorded. Finally she developed acute anteroseptal myocardial infarction and died despite serum cholinesterase normalization. We believe that admission in an intensive care unit, careful electrocardiographic and enzymatic monitoring of all patients is important for the diagnosis and treatment of cardiac complications of organophosphates poisoning. **Key words**: ELECTROCARDIOGRAM, ORGANOPHOSPHATE PESTICIDE POISONING

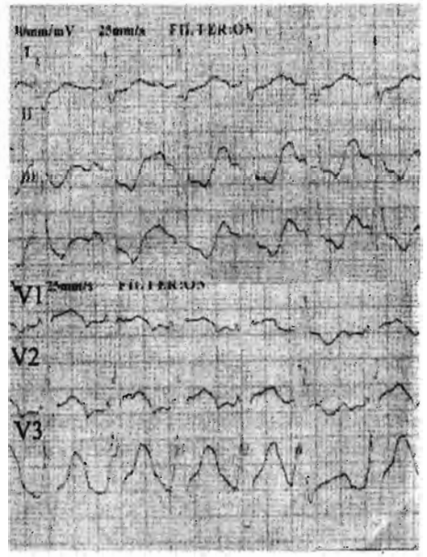
Una dintre intoxicaţiile acute exogene cu o prevalenţă mare în practica clinică, având numeroase complicaţii, unele potenţial letale, este intoxicaţia acută cu pesticide organo-fosforate (POF). Trebuie să ne gândim la posibilitatea unei intoxicaţii cu POF în faţa unui pacient cu toxidrom colinergic, cu semne de edem pulmonar acut (EPA) şi complicaţii cardiace apărute rapid în evoluţie. Între complicaţiile cardiovasculare ale acestei intoxicaţii acute sunt de menţionat colapsul, hipertensiunea arterială, aritmiile cardiace, tulburările de conducere, alungirea intervalului QTc, modificările ST-T (1,2,3). Extensia şi patogeneza cardiotoxicităţii în intoxicaţia acută cu POF nu este clar definită, în literatură existând studii limitate sau doar raportări de cazuri. Prezentăm cazul unei paciente de 57 ani intoxicată acut cu POF la care monitorizarea electrocardiogramei (ECG) a permis evidenţierea modificărilor ST-T, a alungirii intervalului QTc, aritmii ventriculare maligne, tulburări de conducere tranzitorii, şi în final a unui aspect de infarct miocardic acut (IMA) anteroseptal, care a determinat decesul.

PREZENTARE DE CAZ

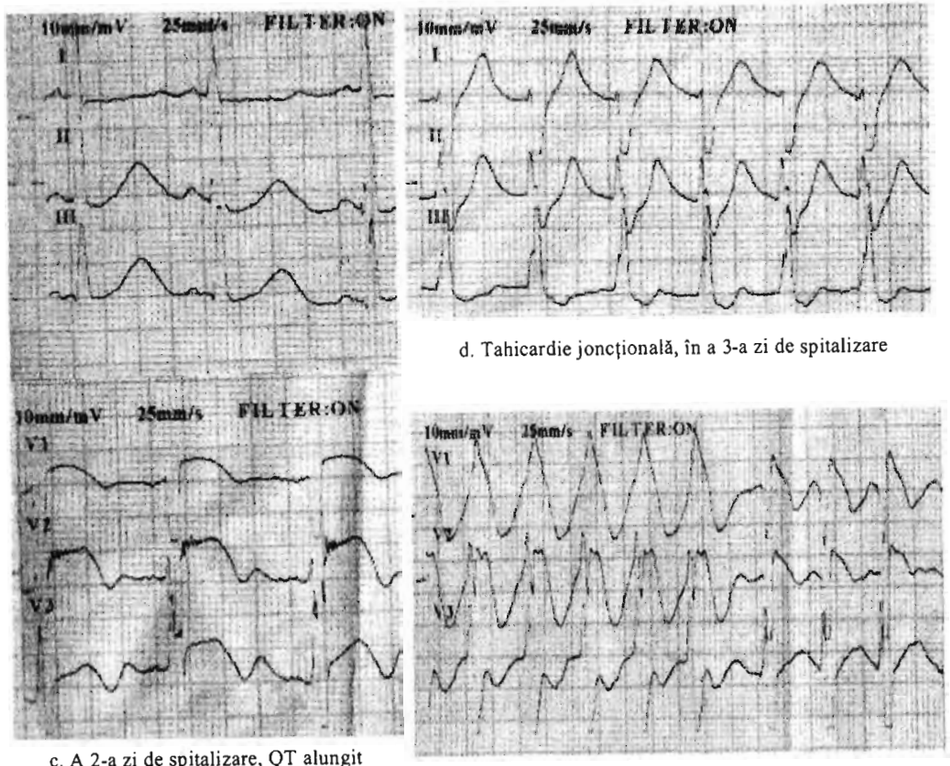
O pacientă de 57 ani, fără antecedente patologice cunoscute, este adusă la peste 5 ore de la ingestia unei cantităţi necunoscute de POF, pentru comă, respiraţii agonice, colaps. Pacienta a prezentat vertij, transpiraţii profuze, ancombrare bronşică, cianoză, la scurt timp după ingestia unei cantităţi neprecizate de pesticid în scop autolitic. Transportată la cea mai apropiată unitate medicală, se constată tablou clinic de EPA, tensiunea arterială (TA) 240/140 mmHg, tahicardie sinusală (TS) 130/minut şi halenă de pesticid. Măsurile terapeutice instituite reduc TA, ameliorează tabloul respirator, ulterior pacienta fiind dirijată în serviciul nostru. La sosire, examenul fizic evidenţiază: comă, scor Glasgow 4, mioză punctiformă areactivă, cianoză generalizată, raluri bronşice şi crepitante diseminate, secreţii aerate, spumoase, exteriorizate la nivelul cavităţii bucale, respiraţii agonice 4/minut, TA nedeterminabilă, puls absent la vasele mari, zgomote cardiace inaudibile. Aspectul pe monitorul ECG este de ritm idioventricular 15/minut, urmat de asistolă, pentru care se instituie protocolul de resuscitare cardiorespiratorie, în paralel cu tratamentul antidot. Postresuscitare, ECG evidenţiază TS 150/minut, BRD şi modificări ST-T în teritoriul inferolateral (fig. 1a). La 2 ore, ECG evidenţiază TS 100/minut, cu complex QRS normal şi rare extrasistole ventriculare (fig. 1b). Conţinutul gastric extras prin lavaj gastric avea un miros puternic de pesticid. Explorările biologice evidenţiază colinesteraza serică 1,23 U/ml (valori normale 4,9-12 U/ml), confirmând suspiciunea clinică de intoxicaţie cu POF, alături de acidoză metabolică, hipokaliemie şi hipocalcemie, care au răspuns favorabil la tratamentul de reechilibrare. Evoluţia clinică a fost iniţial favorabilă, cu reluarea respiraţiei spontane, redresarea TA, dispariţia EPA, superficializarea stării de comă; ulterior apariţia unor fruste semne neurologice de focalizare a impus efectuarea examenului CT craniocerebral, care evidenţiază infarcte cerebrale lacunare multiple, cu aspect sechelar, în zona nucleilor bazali. Monitorizarea ECG evidenţiază apariţia modificărilor de ischemie-leziune în teritoriul



a. La sosire, postresuscitare, BRD, TS 150/minut



b. În prima zi de evoluţie, dispariţia aspectului de BRD, ritm sinusal, rare extrasistole ventriculare, modificări ST-T în teritoriul inferior



c. A 2-a zi de spitalizare, QT alungit 0,60 s, ischemie-leziune anteroseptală

d. Tahicardie joncţională, în a 3-a zi de spitalizare

e. TV nesusţinută, în a 3-a zi de spitalizare

Fig. 1. Evoluţia modificărilor electrocardiografice în intoxicaţia cu POF

anteroseptal (fig. 1c) şi alungirea intervalului QTc la 0,60 secunde (a doua zi de evoluţie), TS, tahicardie joncţională 125/minut (fig. 1d), lambouri de tahicardie ventriculară (TV) nesusţinută (fig. 1e), şi susţinută (14 minute), extrasistole ventriculare precoce (a treia zi de evoluţie), în ciuda normalizării colinesterazei serice sub tratamentul antidot şi aport de colinesterază exogenă. În a 4-a zi de evoluţie se înregistrează creşterea enzimelor de miocardocitoliză (AST 67 U/L; ALT 38 U/L; LDH 1346 U/L; CK 217 U/L; CK-MB 79 U/L; Troponina T 1,3 ng/ml) şi ECG evidenţiază aspect de IMA anteroseptal, care a determinat în final stop cardiac iresuscitabil, în ciuda instituirii terapiei specifice sindromului coronarian acut. Examenul necroptic evidenţiază plăci de aterom calcificate dispuse subendocardic pe valvele mitrale şi pe aorta ascedentă în jurul ostiumului coronar. Artera coronară stângă prezenta la 3 cm de ostiumul coronar o placă de aterom de 1,5 mm diametru, calcificată, care obstrua aproximativ 25% din lumen şi artera coronară dreaptă prezenta subendotelial, la 1,5 cm de ostiumul coronar, o placă calcificată de 2 mm diametru, care obstrua aproximativ 25% din lumen. Microscopic cordul prezenta fibroză interstiţială difuză, modificări ateroscleroticе vasculare, stază în capilarele din parenchim, infiltrat inflamator redus, în focare, la nivelul pericardului, coronare calcificate cu reducerea lumenului.

DISCUŢII

Intoxicaţia cu POF continuă să reprezinte o importantă problemă medicală prin frecvenţa sa ridicată în cadrul patologiei toxice şi gravitatea deosebită pe care o implică, prognosticul pacienţilor cu acest tip de intoxicaţie rămânând în continuare rezervat, în ciuda tratamentului antidot existent. POF pătrund în organism pe cale digestivă, transcutanată, inhalatorie sau transmucoasă şi produc inhibarea acetilcolinesterazei şi altor câtorva hidrolaze ale esterilor carboxilici (pseudocolinesterază, chimotripsină), având şi efecte asupra ATP-azei Na^+-K^+, metabolismului oxidativ mitocondrial, sistemului antioxidant (1,4), etc. POF se leagă ireversibil de colinesterază, cu fosforilarea şi dezactivarea acestei enzime, prin urmare acetilcolina se acumulează în sinapsă, determinând hiperstimulare, epuizare şi întreruperea transmisiei nervoase (1). Simptomele de intoxicaţie apar în minute sau câteva ore (tab. I) (5). Pacienta prezentată a avut un tablou clinic apărut la interval de aproximativ o oră de la ingestia substanţei, cu elemente puternic sugestive pentru intoxicaţia cu POF (mioză, EPA, comă, halenă de pesticid, relaxare sfincteriană). Prezenţa EPA non-cardiogen, a fasciculaţiilor şi comei sugerează o intoxicaţie severă cu POF (3).

Complicaţiile cardiace ale acestei intoxicaţii pot fi adesea fatale, dar se pot preveni prin diagnosticarea şi tratamentul lor prompt. Mecanismul prin care POF sunt cardiotoxice rămâne insuficient clarificat. S-au descris 3 faze ale toxicităţii cardiace după intoxicaţia cu POF: o primă fază scurtă de creştere a tonusului simpatic, o a doua fază prelungită de activitate parasimpatică şi o a treia fază, în care alungirea QT este urmată de TV tip „torsada vârfului", apoi de fibrilaţie ventriculară (FV) (6). Alterările miocardice sunt explicate atât de hiperactivitatea simpatică, cât şi de cea parasimpatică, la care se adaugă hipoxemia, acidoza, diselectrolitemiile şi un efect toxic direct al POF asupra miocardului (7). Intoxicaţia cu POF se poate complica cu tahiaritmii, între care fibrilaţie atrială, TV monofocale sau polimorfe (tip „torsada vârfului") şi FV, precedate de alungirea intervalului QTc, extrasistole ventriculare multifocale, ritmuri idioventriculare (7,8,9). TS şi hipertensiunea iniţiale, sunt expresia stimulării receptorilor nicotinici, iar bradicardia sinusală şi hipotensiunea sunt semne muscarinice. Bradiaritmiile ce pot complica această intoxicaţie sunt reprezentate de bradicardia sinusală, blocuri atrioventriculare şi de ramură (3,8,10). Alte modificări ECG surprinse în această intoxicaţie au fost alungiri ale intervalelor PR, QT şi complexului

TABELUL I

Tabloul clinic în intoxicaţia acută cu POF

Efecte muscarinice (parasimpatice)	Bradicardie, hipotensiune arterială Hipersalivaţie, lăcrimare, transpiraţii profuze, hipersecreţie bronşică, EPA Greţuri, vărsături, crampe abdominale, diaree, incontinenţă sfincteriană Bronhoconstricţie, wheezing Vedere înceţoşată, mioză
Efecte nicotinice (simpatice şi somatice)	Fasciculaţii musculare, slăbiciune, crampe musculare Hiperglicemie, tahicardie, hipertensiune arterială Midriază, paloare Paralizii, areflexie, mişcări respiratorii necoordonate, insuficienţă respiratorie
Efecte nervos-centrale	Labilitate emoţională (letargie, excitabilitate, somnolenţă) Vorbire nesigură, ataxie Psihoză, delir Convulsii, comă, deces (în final)

QRS, modificări ST-T, uneori cu alterări ale enzimelor de citoliză miocardică (8,10). Pacienta prezentată a avut într-o primă etapă TS şi hipertensiune arterială, prin efecte nicotinice şi în condiţii de hipoxie (EPA toxic). În evoluţie, au apărut ritmul idioventricular şi asistola, care a fost resuscitată. Ulterior, aspectul tranzitor de BRD poate fi explicat şi de manevrele de resuscitare. Modificările ST-T în teritoriul inferior au fost favorizate de existenţa modificărilor de ateroscleroză de pe artera coronară dreaptă, în condiţii de hipoxie şi acidoză. Ulterior, alungirea intervalului QTc la 0,60 secunde a anunţat tulburările de ritm ventriculare, iniţial extrasistole ventriculare, apoi TV, care au răspuns la tratamenul antiaritmic, în paralel cu tratamentul antidot şi de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică. Modificările ST-T din teritoriul anteroseptal de tip ischemie-leziune, apărute din a 3-a zi, când colinesteraza serică se normalizase, au precedat instalarea IMA cu undă Q în acest teritoriu, în a 4-a zi de evoluţie, confirmat de aspectul ECG şi enzimele cardiace. Acesta s-a complicat în evoluţie cu TV susţinută şi FV iresuscitabilă. Examenul necroptic macroscopic a evidenţiat modificări de boală coronariană minimă, aşa cum sunt descrise în literatură (11). Modificările microscopice de infarct nu s-au evidenţiat, deoarece ele se constituie cel mai devreme la 3 ore de la debut (11), iar decesul pacientei s-a produs la o oră după apariţia semnelor ECG de infarct.

În 1974 s-a demonstrat că hiperactivitatea parasimpatică joacă un rol important în spasmul arterelor coronare, iar în 1986 s-a indus spasm coronarian la adulţi cu artere coronare normale după injectarea intracoronariană de acetilcolină (12,13). Pe un lot de 168 cazuri de intoxicaţii cu POF, s-au descris 5 pacienţi cu aspect tranzitoriu de IMA, iar afectarea miocardică difuză a fost evidenţiată necroptic în 2 cazuri cu intoxicaţia acută cu malation (POF de generaţie mai veche) (14). După intoxicaţii cu alte pesticide şi ierbicide, s-a descris de asemenea IMA (15,16). În cazul prezentat, nu incriminăm ateroscleroza coronariană în producerea IMA, ci spasmul coronarian. Deşi literatura subliniază importanţa dis-electrolitemiilor în patogenia modificărilor ECG în intoxicaţia cu POF, considerăm modificările surprinse ca fiind secundare excesului de acetilcolină şi unui efect toxic direct asupra miocardului a substanţei ingerate, deoarece după rezolvarea episodului iniţial de EPA şi dezechilibru electrolitic/acidobazic, pacienta s-a menţinut echilibrată metabolic şi respirator.

CONCLUZII

Complicaţiile cardiace din intoxicaţa cu POF sunt redutabile, apar precoce în evoluţie şi întunecă prognosticul acestor pacienţi. Internarea în unitatea de terapie intensivă a bolnavilor intoxicaţi acut cu POF, monitorizarea ECG şi determinarea enzimelor de citoliză miocardică în dinamică, indiferent de vârstă, sunt necesare pentru diagnosticarea şi tratamentul în timp util al acestor complicaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. DeLisle C. Organophosphates pesticides. In: Harris CR editor. *The Toxicology Handbook for Clinicians*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006, 54-60.
2. Wang MH, Tseng CD, Bair SY. Q-T interval prolongation and pleomorphic ventricular tachyarrhythmia ('Torsade de pointes') in organophosphate poisoning: report of a case. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17 (10): 587-590.

3. Martín Rubí JC, Yélamos Rodríguez F, Laynez Bretones F, et al. Poisoning caused by organophosphate insecticides. Study of 506 cases. *Rev Clin Esp* 1996; 196 (3): 145-149.
4. Mogoş Gh, Sitcai N. *Toxicologie clinică*. vol.2. *Intoxicaţii nemedicamentoase*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1990.
5. Lionte C., Şorodoc L. Principii de bază în diagnosticul intoxicaţiilor acute exogene. În: Şorodoc L editor. *Toxicologie clinică de urgenţă*. vol.1. Iaşi: Ed. Junimea, 2005, 19-39.
6. Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P et al. Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol* 1982; 49 (7): 1654-1658.
7. Karki P, Ansari JA, Bhandarz S, Koirala S. Cardiac and electrocardiographical manifestation of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004; 45 (8): 385-389.
8. Brill DM, Maisel AS, Prabhu R. Polymorphic ventricular tachycardia and other complex arrhythmias in organophosphate insecticide poisoning. *J Electrocardiol* 1984; 17 (1): 97-102.
9. Wozakowska-Kapłon B, Janion M, Konstantynowicz H, Buda S, Gutkowski W. Long QT syndrome after organophosphate insecticide poisoning. *Kardiol Pol* 1992; 36 (4): 220-223.
10. Saadeh AM, Farsach NA, Al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997; 77: 461-464.
11. Ginghină C, Marinescu M, Dragomir D. *Îndreptar de diagnostic şi tratament în infarctul miocardic acut*. Bucureşti: Ed. Infomedica 2002.
12. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Printzmetal's variant form of angina. *Circulation* 1974; 50: 534-539.
13. Horio Y, Yasue H, Rokutanda M et al. Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary arterial diameter. *Am J Cardiol* 1986; 57: 984-989.
14. Kiss Z, Fazekas T. Arrhythmias in organophoasphate poisonings. *Acta Cardiol* 1979; 34: 323-330.
15. Póvoa R, Maciel FM, Orlando JM et al. A cardiac lesion secondary to paraquat. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (2): 95-98.
16. Jain MK, Khanijo SK, Pathak N, Sharma M, Binayake P. Electrocardiographic diagnosis of atrial infarction in aluminium phosphide poisoning. *J Assoc Physicians India* 1992; 40 (10): 692-693.

NOUTĂŢI

STATUSUL ALERGIC ŞI RISCUL DE TUMORI CEREBRALE

Autorii prezintă un studiu populaţional de tip caz-martor, efectuat pe pacienţi diagnosticaţi cu gliom sau meningiom, în Danemarca, Finlanda, Norvegia, Suedia şi sudul Angliei, în perioada 2000-2004. Informaţii detaliate privind statusul alergic au fost culese de la 1527 cazuri de gliom, 1210 de meningiom şi 3309 martori. Regresia logistică a arătat OR=0,70 (IC 95%=0,61; 0,80) pentru diagnosticul de gliom asociat cu astmul bronşic, febra de fân, eczema atopică sau alte tipuri de alergii. Riscul estimat pentru gliom a fost aproximativ de 0,65 în asociere cu fiecare dintre condiţiile alergice menţionate (astmul bronşic, eczema atopică, febra de fân şi alergia alimentară), iar IC 95% au fost constant egale şi în jurul valorilor de 0,55; 0,80. Riscul redus de gliom, asociat cu existenţa unui status alergic, cu excepţia astmului, a fost limitat doar la situaţia actuală, mai degrabă decât la antecedente. Riscul de meningiom nu a fost asociat cu statusul alergic al pacientului, cu excepţia eczemei (OR=0,74 pentru IC 95%=0,60; 0,91). Cercetătorii concluzionează că pacienţii care prezintă o condiţie alergică, există un risc scăzut de a dezvolta gliom, însă sunt necesare studii ulterioare pentru a înţelege în ce mod aceste condiţii alergice ar reduce riscul de a dezvolta o tumoră (Wigertz A, Lönn S, Schwartzbaum J et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Amer J Epidemiol* 2007, 166 (8): 941-950).

Alina Manole

INSUFICIENŢA CARDIACĂ LA NOU-NĂSCUT CAPCANE DE DIAGNOSTIC

Ioana Alina Anca[1], Beata Acs[1], Alina Stănescu Popp[1], Tatiana Ciomârtan[1], D. Predescu[1], N. Iagăru[2], Mirela Ritivoiu[1], F. Brezan[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Pediatrie "Prof. Dr. A. Rusescu"
2 Clinica a II-a Pediatrie "Prof. Dr. A. Rusescu"

CARDIAC FAILURE IN THE NEWBORN. DIAGNOSTIC PITFALLS (Abstract): Echocardiography commonly represents the diagnostic clue in neonatal heart failure (HF). Congenital heart diseases are the most frequent causes of HF in this age group. Arterio-venous malformations are the most common noncardiac causes of HF. Normal cardiac structural findings on echocardiography require further investigations in order to exclude other causes of HF. We present three male patients admitted in the interval 2003-2007 with neonatal HF, systolic murmur, cardiomegaly, normal cardiac structure on echocardiography and intracranial bruit. All three cases were diagnosed with vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM) by head ultrasound. According to age and malformation type, different presentation patterns were noticed: early neonatal intractable HF mimicking aortic coarctation, postnatal HF stabilized by drug treatment, and chronic HF in a VGAM with tendency to spontaneous regression. Both head ultrasound and cranial auscultation are mandatory in newborns or infants with no cardiac primary cause of HF. **Key words**: CARDIAC FAILURE, NEWBORN, INFANT, ULTRASOUND

IC reprezintă punctul comun în evoluţia unei cardiopatii congenitale severe. Cauzele frecvente în perioada neonatală sunt reprezentate de bolile cardiace congenitale (BCC) între care pe primul loc se situează coarctaţia de aortă. Mai rar, IC la această vârstă poate fi generată de cauze noncardiace, pe primul loc situându-se malformaţiile arterio-venoase.

Adesea, ecocardiografia reprezintă investigaţia esenţială pentru diagnosticul cauzal al unei IC neonatale. În cazul unui cord structural normal ecocardiografic, aria investigaţiilor trebuie să fie lărgită pentru excluderea celorlalte cauze.

În perioada 2003-2007 au fost internaţi în Clinica "Prof. Dr. A. Rusescu" 3 pacienţi cu IC cu debut precoce postnatal, suflu sistolic şi cardiomegalie.

PREZENTAREA CAZURILOR

Cazul 1 - IC cu debut precoce postnatal, rezistentă la tratament

Nou-născut de sex masculin în vârstă de 3 zile cu greutatea la naştere 3400 g, Apgar 8 a fost internat prin transfer din maternitate. Evoluţia în maternitate a fost marcată de instalarea la 48 h postnatal a cianozei, nemodificată de administrarea de O_2 şi a detresei respiratorii progresive. Concomitent s-au decelat suflu sistolic de gradul 3/6 şi cardiomegalie globală (fig. 1).

La internarea în IOMC nou-născutul avea stare generală extrem de gravă, cu respiraţii

Fig. 1. Cardiomegalie demonstrată radiologic

Fig. 2. IC congestivă: turgescenţa jugularelor

neregulate, AV = 135/min, TA = 60/40 mmHg, $Sp0_2$ = 84% (în aer atmosferic), suflu cardiac, pulsaţii aortice în furculiţa sternală (fig. 2), semne de IC decompensată: galop, congestie venoasă, pulsuri slabe la femurale, TA cu diferenţă de peste 30 mm Hg membre superioare - inferioare, oligoanurie.

Diagnostic de etapă: IC - şoc cardiogen, BCC necianogenă (probabil coarctaţie aortică).

Ecocardiografia a exclus coarctaţia aortică şi a confirmat cardiomegalia, cu dilataţie marcată de cavităţi drepte, regurgitaţie tricuspidiană gradul II-III şi importantă stază venoasă sistemică. Examenul Doppler aortic: flux crescut în porţiunea ascendentă şi fenomen de *run-off* diastolic în regiunea toracică proximală (fig. 3). Această ultimă observaţie, alături de calibrul normal al aortei, a infirmat diagnosticul de coarctaţie şi a ridicat suspiciunea unui şunt extracardiac.

Ecografia transfontanelară (ETF): structură rotundă, transsonică de 40/45 mm, situată medio-cerebral, bine delimitată, ce a pus iniţial în discuţie un chist arahnoidian. Examinarea Doppler color a evidenţiat însă flux în interiorul formaţiunii şi numeroase vase colaterale tortuoase (fig. 4).

Diagnostic ecografic: malformaţie anevrismală a venei Galen (MAVG)

După o relativă stabilizare hemodinamică, nou-născutul a fost transferat în vederea intervenţiei într-o clinică specializată,

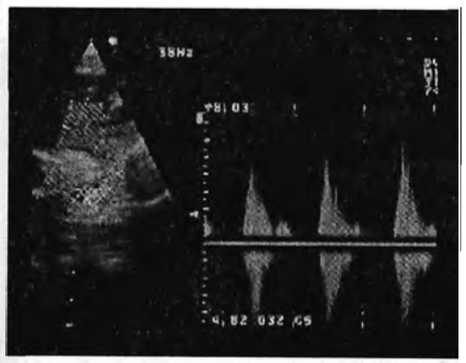


Fig. 3. Examen Doppler color/pulsat la nivel aortic: flux crescut în aorta ascendentă, *run- off* diastolic în descendentă

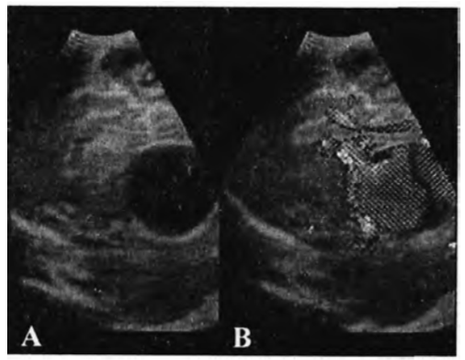


Fig. 4. ETF secţiune sagitală: A: formaţinue transsonică situată mediocerebral, B: flux Doppler prezent, multiple vase colaterale

dar evoluţia a fost rapid nefavorabilă cu instalarea insuficienţei multiorganice şi exitus la vârsta de 9 zile.

Cazul 2 - IC cu debut în prima săptămână de viaţă – suspiciune de BCC necianogenă

Nou născut la termen, sex masculin, în vârstă de 17 zile, cu evoluţie postnatală aparent normală a fost transferat din maternitate pentru suspiciune de BCC necianogenă, cu IC, suflu sistolic 3-4/6 şi cardiomegalie apărute la vârsta de 12 zile. Examenul clinic a decelat şi un suflu cranian important.

Ecocardiografia: cord cu morfologie normală, canal arterial permeabil de 2 mm; moderată cardiomegalie prin dilataţia cavităţilor drepte. Aorta de calibru normal, cu flux diastolic inversat în porţiunea descendentă, care nu poate fi explicat prin canalul arterial de dimensiuni reduse.

În prezenţa semnelor de IC cu debut precoce fără leziuni structurale cardiace justificatoare, cât şi a suflului cranian important s-a ridicat suspiciunea unui şunt arterio-venos cu localizare cerebrală.

ETF: formaţiune transsonică, rotundă, situată posterior de ventriculul III, 20/24 mm (fig. 5). Doppler color s-a decelat flux în interior, cu componentă distinctă arterială şi venoasă (fig. 6). IC s-a stabilizat sub tratament medical. La vârsta de 1 lună a fost retransferat în spitalul teritorial, în vederea programării pentru tratamentul intervenţional.

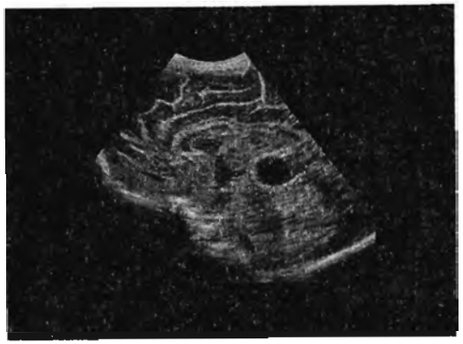


Fig. 5. ETF secţiune sagitală mediană, posterior de ventriculul III formaţiune rotundă, transsonică de 20/24 mm

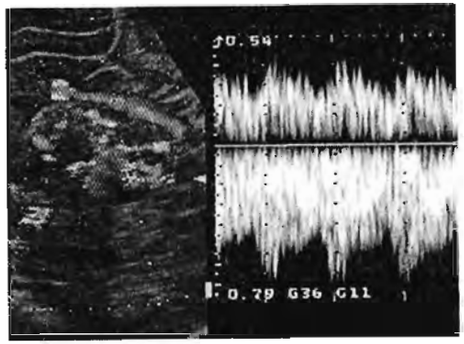


Fig. 6. Examinarea Doppler în acelaşi caz: caracterul vascular şi prezenţa fluxurilor cu velocitate crescută în interior

Fig. 7. Macrocranie şi numeroase traiecte venoase superficiale ectaziate

Fig. 8. Aspect ETF sugestiv pentru MAVG cu fluxurile arterial şi venos vizibile

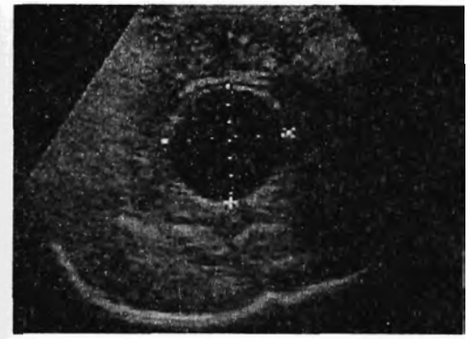


Fig. 9. Examinare la vârsta de 30 de luni: abord transtemporal: dimensiunile MAVG diminuate

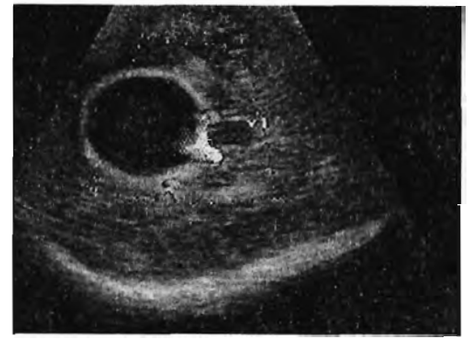


Fig. 10. Examen Doppler: unul dintre vasele nutritive de calibru crescut care comunică cu MAVG

Cazul 3 - IC cronică – macrocranie

Sugar în vârstă de 6 luni internat în IOMC pentru hipotrofie staturo-ponderală. Din istoric au rezultat: suspiciune de MAVG la ecografia prenatală şi un episod de convulsii la vârsta de 3 luni (tratament cronic cu Fenobarbital). Examenul clinic: macrocranie, IC cronică, suflu sistolic gradul 2/6 în focarul tricuspidian, numeroase traiecte venoase superficiale ectaziate la nivelul extremităţii cefalice (fig. 7). Auscultaţia craniană a decelat un suflu continuu.

Ecocardiografia: fără anomalii structurale cardiace şi ale vaselor mari, dar cu dilataţie moderată a cavităţilor drepte şi stază la nivelul venelor cave.

ETF: în regiunea corespunzătoare venei Galen structură pulsatilă, rotundă, de 50/55 mm, cu flux Doppler prezent. Colateralele, în număr relativ redus, converg spre structura vasculară (fig. 8).

S-a instituit tratamentul IC sub care evoluţia a fost satisfăcătoare. Copilul este în prezent în evidenţa clinicii, ultima examinare ecografică efectuată la vârsta de 30 de luni (fig. 9, 10) prin fereastra transtemporală (fontanela anterioară închisă) a arătat o reducere moderată a dimensiunilor MAVG comparativ cu examinarea iniţială.

Exceptând macrocrania, până în prezent nu au apărut elemente noi în evoluţie (convulsii, alte manifestări neurologice), iar fenomenele de IC s-au stabilizat sub tratament.

DISCUŢII

Cazurile prezentate subliniază importanţa extinderii investigaţiilor la toţi pacienţii cu IC neonatală cu cord ecografic normal. Decelarea suflului intracranian reprezintă un argument puternic în favoarea diagnosticului.

Prin caracterul său neinvaziv, ETF se impune ca metodă simplă şi rapidă de depistare a acestui tip de anomalie vasculară intracraniană.

Malformaţia anevrismală a venei Galen reprezintă o ectazie venoasă determinată de prezenţa unui şunt arterio-venos cerebral. În timpul dezvoltării embrionare normale, porţiunea posterioară a venei prozencefalice mediane Markowski persistă ca venă Galen. Porţiunea sa anterioară regresează, în paralel cu formarea venelor cerebrale interne. Se presupune că MAVG ar rezulta în urma constituirii unei fistule arterio-venoase între vasele coroide primitive şi vena mediană prozencefalică. Fluxul persistent prin această conexiune împiedică atât involuţia normală a venei embrionare, cât şi dezvoltarea normală a venei Galen. Suplimentarea cu sânge la nivelul malformaţiei se face prin ramuri arteriale mari

provenite din arterele cerebrale anterioare şi posterioare.

Termenul corect este de malformaţie anevrismală a venei Galen, deoarece anomalia nu constă dintr-un adevărat anevrism, ci dintr-o dilataţie malformativă a precursorului venei Galen.

Malformaţia se produce între săptămânile 6-11 de viaţă intrauterină. În prezent, diagnosticul prenatalal este posibil începând de la 20-25 săptămâni de gestaţie (1).

Incidenţa MAVG este de aproximativ 1% dintre toate malformaţiile vasculare cerebrale. La copil aceasta reprezintă până la 30% dintre anomaliile vasculare congenitale, fiind considerată una dintre cele mai mai frecvente malformaţii vasculare cerebrale simptomatice ale nou-născutului şi sugarului (2).

În cazuistica clinicii au fost diagnosticate 3 cazuri într-o perioadă de 4 ani.

Semnele clinice ale MVAG diferă în funcţie de vârstă şi de tipul malformaţiei. Primul caz ilustrează corelaţia între debutul precoce al IC şi severitatea anomaliei. Diagnosticul este stabilit frecvent în primele săptămâni de viaţă. O particularitate a unor cazuri poate fi tabloul clinic iniţial foarte sugestiv pentru o coarctaţie de aortă, principala cauză de IC la această grupă de vârstă (vezi cazul 1).

Absenţa imediat postnatal a elementelor clinice de IC şi debutul acestora după un interval liber de peste 7 zile pot fi explicate prin rezistenţa scăzută a vaselor placentare în viaţa intrauterină şi prin dimensiunile mai reduse ale malformaţiei (vezi cazul 2).

Şunturile mari, caracterizate prin instalarea rapidă a IC, pot induce insuficienţă multiorganică (vezi cazul 1).

Şunturile mai mici pot deveni simptomatice ulterior, cu semne moderate de IC şi cu afectarea procesului de creştere (vezi cazul 3) (1). În plus, supravieţuirea peste vârsta de 2 ani, în lipsa tratamentului intervenţional, pare a fi corelată cu reducerea dimensiunilor MAVG, constatată la ultima examinare. În literatură există observaţii care susţin posibilitatea unei regresii spontane în unele cazuri de MAVG (3,4).

Impactul cardiac al şuntului intracranian poate determina examinări ecocardiografice repetate şi inutile care întârzie stabilirea diagnosticului corect.

La celelalte vârste manifestările clinice constau din simptome neurologice: convulsii, deficite focale, cefalee, tulburări vizuale, hemoragii subarahnoidiene, sincope, retard mental, tulburări psihice, macrocranie.

Auscultaţia craniană pune în evidenţă suflul intens generat de fluxul la nivelul MAVG.

Aspectul ecografic caracteristic este de structură transsonică mediană, bine delimitată, uneori pulsatilă, situată superior de ventriculul III şi posterior de gaura Monro. Malformaţiile de dimensiuni mari exercită efect de masă, cu hidrocefalie secundară. În cazurile rare de tromboze, în interiorul malformaţiei se evidenţiază elemente izo sau hiperecogene, uneori şi mici calcificări.

Examenul Doppler color decelează flux turbulent în interiorul malformaţiei, fiind esenţial pentru diferenţierea de o structură chistică, avasculară; de asemenea evaluează numărul şi importanţa colateralelor, iar Doppler-ul spectral oferă informaţii asupra aspectului şi velocităţii fluxurilor arterial şi venos.

IC prin debit crescut, secundară şuntului arterio-venos determină ecografic semne de congestie venoasă, dilataţia atriului drept şi fenomen de „furt arterial" *(diastolic run-off)* caracteristic fistulelor de dimensiuni mari.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL

Importanţa cardiomegaliei şi precocitatea debutului IC depind de dimensiunile şi de caracterul complex al malformaţiei. Prognosticul MVAG este foarte rezervat, soluţiile terapeutice fiind relativ limitate. În cazurile

cu indicaţie de embolizare a malformaţiei este necesară efectuarea preoperator a angiografiei sau angio RMN (5)

CONCLUZII

1. MAVG este o afecţiune rară (sub 1% dintre toate malformaţiile cerebrale vasculare); în cazuistica clinicii au fost întâlnite 3 cazuri într-o perioadă de 4 ani.

2. În evaluarea nou născutului sau sugarului cu IC la care nu s-a evidenţiat o cauză cardiacă primară care să justifice simptomatologia este necesară şi examinarea ETF, asociată auscultaţiei craniene.

3. Auscultaţia craniană face parte din examenul de rutină la nou născut şi sugar.

BIBLIOGRAFIE

1. Bhattacharya JJ, Thammaroj J. Vein of Galen malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (suppl 1): i42–i44.
2. Johnson IH, Whittle IR, Besser M, Morgan MK. Vein of Galen malformation: diagnosis and management. *Neurosurg* 1987; 20: 747-758.
3. Sasidharan CK, Anoop P, Vijayakumar M, Jayakrishnan MP, Reetha G, Sindhu TG. Spectrum of clinical presentations of vein of Galen aneurysm. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 459-463.
4. Hanigan WC, Brady T, Medlock M, Smith EB. Spontaneous regression of giant arteriovenous fistulae during the perinatal period. *J Neurosurg* 1990; 73 (6): 23-28.
5. Hurst RW, Kagetsu NJ, Berenstein A. Angiographic findings in two cases of aneurysmal malformation of vein of Galen prior to spontaneous thrombosis: therapeutic implications. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13 (5): 1446-1450.

NOUTĂŢI

FACTORI DE RISC ANTE- ŞI POSTNATALI PENTRU HIPERTENSIUNEA NEONATALĂ

Hipertensiunea neonatală este neobişnuită dar constituie o importantă complicaţie a îngrijirii din terapie intensivă. Scopul studiului efectuat de un grup de cercetători austrieci a fost de a identifica la nou născuţii cu hipertensiune factori de risc ante- şi postnatali, nivelurile de aldosteron şi renină, influenţa asupra prognosticului din mica copilărie. Studiul a implicat o analiză retrospectivă a nou născuţilor diagnosticaţi cu hipertensiune sistemică între ian. 2001-dec.2005. Au fost înregistrate datele demografice, factorii de risc, investigaţiile de laborator, şi datele de urmărire şa 3-6 luni vârstă. Din 2572 nou născuţi incluşi în lotul de studiu, 34 (1,3%) au avut HTA neonatală. Vârsta gestaţională, greutatea şi talia la naştere au fost semnificativ mai mici la copiii cu hipertensiune. Vârsta postnatală medie la diagnosticul de HTA a fost de 5 zile. Administrarea antenatală de steroizi, HTA maternă, cateterizarea arterei ombilicale, insuficienţa renală acută, persistenţa canalului arterial, tratamentul cu indometacin, şi boala pulmonară cronică au fost asociate cu dezvoltarea HTA neonatale. Creşterea nivelurilor de aldosteron şi de renină au fost regăsite în 60%, respectiv 33% din cazuri dar s-au normalizat la majoritatea cazurilor la vârsta de 6 luni. Majoritatea copiilor nu au necesitat tratament pentru hipertensiune (Seliem WA, Falk MC, Shadbolt B, Kent AL. Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow-up *Pediatr Nephrol* 2007; 11: 2081-2087).

Mihaela Munteanu

TRATAMENTUL PRIN DERMABRAZIUNE A DOUĂ CAZURI DE SCLEROZĂ TUBEROASĂ BOURNEVILLE

Patricia Cristodor, M. Esmaeili, Romaniţa Glăja, D. Teodorescu Brînzeu, S. Ursoniu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Dermatologie

DERMABRASION IN TWO CASES OF TUBEROUS SCLEROSIS (Abstract): The authors made an attempt at treating tuberous sclerosis (Bourneville's disease) by means of dermabrasion. The technique and postoperatory course are described. The immediate results were very encouraging, but in time returned to an appearance close to the initial one. In conclusion, dermabrasion is not an appropriate treatment for tuberous sclerosis. **Key words**: TUBEROUS SCLEROSIS, DERMABRASION

Scleroza tuberoasă sau boala Bourneville este un sindrom neurocutanat cu transmitere dominant autosomală, având o incidenţă de la 1 : 10000 la 1 : 50000. În prezent, se consideră că numai o treime din cazuri sunt transmise genetic, celelalte două treimi fiind rezultatul unei mutaţii spontane. Oamenii de ştiinţă consideră că aceste mutaţii s-ar produce în celulele sexuale individuale (spermatozoizi, ovule), înainte de concepţie. Cauza acestei mutaţii rămâne necunoscută (1).

Boala este caracterizată prin leziuni hamartomatoase ale tegumentului, sistemului nervos şi ale organelor interne, în special inima şi rinichii (2). Cel mai frecvent, boala se prezintă cu următoarea triadă:

- adenoame sebacee (fiind de fapt vorba de angio-fibroame cu afectarea pasivă a glandelor sebacee);
- epilepsie;
- retardare mentală.

Dacă leziunile extracutanate sunt variabile şi chiar retardarea mentală nu este obligatorie (3,4), problema majoră a de inserţie socială a acestor pacienţi o reprezintă leziunile faciale, mai ales la sexul feminin.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am urmărit tratamentul leziunilor faciale prin dermabraziune la doi pacienţi: B.A., sex masculin, 14 ani şi M.R., sex feminin, 16 ani.

Am utilizat un aparat portabil de dermabraziune şi frezele de tip olivă, sferă şi perie (fig. 1).

Am presedat pacienţii cu 10 mg diazepam; am prerăcit zona cu pungi cu gheaţă pentru a diminua sângerarea intraoperatorie. Pentru dezinfecţie am întrebuinţat soluţie de betadine. Anestezia a fost locală de tip intumescenţă.

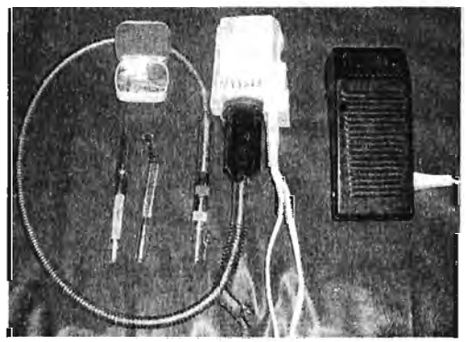


Fig. 1. Trusa de dermabraziune

Am efectuat apoi dermabraziunea propriu-zisă, în 3 etape, respectiv pe regiunile cosmetice nazogeniene în primele două etape şi pe bărbie în a 3-a.

Postoperator am administrat antibiotice şi am făcut profilaxia infecţiei herpetice. Am mai administrat antalgice şi antiinflamatorii nesteroidiene. Am efectuat zilnic schimbarea pansamentelor şi toaleta plăgii cu ser fiziologic şi soluţie de Curiosin.

Am ţinut pacienţii sub observaţie până la epitelizarea completă, apoi i-am rechemat la control la 2 luni şi la 6 luni, timp în care le-am recomandat practicarea conştiincioasă a unei fotoprotecţii maxime (SPF 50+).

REZULTATE

Intervenţia a decurs în ambele cazuri fără incidente. Anestezia de intumescenţă ne-a asigurat un confort operator corespunzător şi totodată un tegument infiltrat care a permis o dermabraziune în bune condiţii.

Postoperator, epitelizarea a decurs în mod fiziologic, fiind completă după 6-7 zile. La 2 luni, leziunile erau sensibil aplatizate faţă de momentul iniţial, iar pacienţii erau extrem de mulţumiţi şi entuziaşti (fig. 2, 3).

Controlul efectuat la 6 luni însă a relevat la cazul 1 refacerea în mare măsură a leziunilor (fig. 4). Cazul 2, M.R., nu a revenit la controlul de 6 luni, dar am presupus că a avut aceeaşi evoluţie.

DISCUŢII

Dermabraziunea este o metodă de abraziune a tegumentelor şi/sau mucoaselor cu ajutorul unor dispozitive sau materiale abrazive, care aplatizează discontinuităţile de relief ale suprafeţelor cutanate (rhinophyma, cicatrici punctate sau deprimate, tatuaje, corpi străini) (5,6,7).

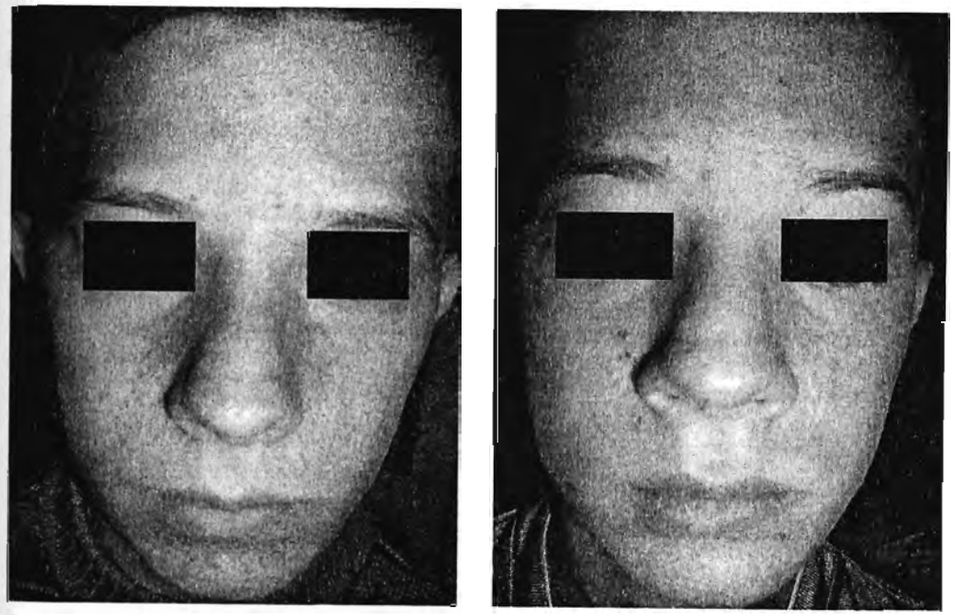


Fig. 2. Cazul 1: B.A., 14 ani, sex M, aspect iniţial (stânga) şi la 2 luni după tratamentul prin dermabraziune (dreapta)

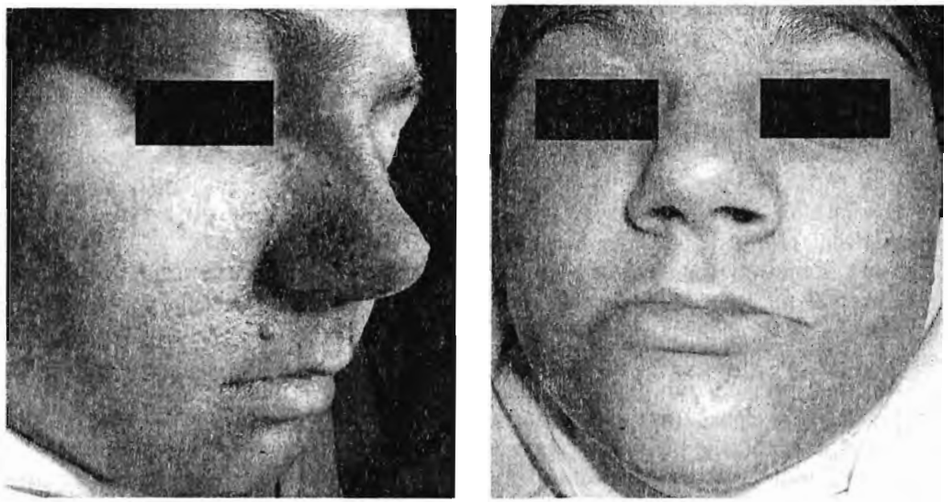


Fig. 3. Cazul 2 : M.R., 16 ani, sex F, aspect inițial (stânga) și la 2 luni după tratamentul prin dermabraziune (dreapta)

Fig. 4. Cazul 1 : B.A., 14 ani, sex M, aspect la 6 luni după tratamentul prin dermabraziune

Se obține aplatizarea prin eroziuni mecanice care, după epitelizare, înlătură inegalitățile de relief sau îndepărtează leziunile superficiale care interesează epidermul. Tehnica de lucru este fină și migăloasă (8,9).

La pacienții noștri, intervenția a decurs în condiții deosebit de mulțumitoare, vindecarea zonelor tratate decurgând fără alterări nici ale texturii, nici ale pigmentației și fără dezvoltarea de chiste de milium.

Revenirea aspectului inițial al leziunilor ar putea fi explicat printr-o abraziune prea superficială. Considerăm însă că o dermabraziune mai agresivă nu e indicată, dat fiind riscul de a depăși pragul de la care se formează cicatrici. Ori acestea, localizate la față, devin obiect al culpei medicale și eventualul beneficiu pe care l-am putea obține nu covârșește riscul la care ne expunem (și pacienții, și noi).

CONCLUZII

Dermabraziunea poate părea o soluție tentantă pentru remedierea aspectului estetic dizgrațios al bolnavilor de scleroză tuberoasă Bourneville. Rezultatele imediate și intermediare par destul de mulțumitoare, dar, din păcate, nu se mențin decât în mică măsură pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Seidenwurm DJ, Barkovich AJ. Understanding tuberous sclerosis. *Radiol* 1992 ; 183 : 23-24.
2. Kobayasi T, Wolf-Jurgensen P, Danielsen L. Ultrastructure of shagreen patch. *Acta Derm Venereol* 1973 ; 53 : 275-278.
3. Nickel WR, Reed WB. Tuberous sclerosis : special reference to the microscopic alterations in the cutaneous hamartomas. *Arch Dermatol* 1962 ; 85 : 209-228.
4. Rogers RS. Dermatologic manifestations. In : Gomez MR editor. *Tuberous Sclerosis*. New York : Raven Press, 1979, 95-119.
5. Vulcan P, Mozăceni AV. *Chirurgie dermatologică* Iași : Ed. Junimea, 1988, 144-145.
6. Kromayer E. *The Cosmetic Treatment of Skin Complaints*. Oxford : Oxford University Press, 1930.
7. Mandy SH. Dermabrasion. In : Lask GP, Moy RL editors. *Principles and Techniques of Cutaneous Surgery*. New York : McGraw-Hill, 1996, 495-504.
8. Yarborough JM. Dermabrasion by wire brush. *J Dermatol Surg Oncol* 1987 ; 13 : 610-612.
9. Roenigk HH. Dermabrasion for rejuvenation and scar revision. In : Baran R, Maibach HI editors. *Cosmetic Dermatology*. London : Dunitz, 1994, 451-466.

NOUTĂȚI

EFECTUL FACTORILOR DE CREȘTERE ASUPRA RATEI PROLIFERĂRII ȘI ADEZIUNII CELULELOR LIGAMENTULUI PARODONTAL *IN VITRO*

Autorii articolului își propun să evalueze influența factorului de creștere plachetară (PDGF)-BB, a factorului de creștere insulin-like (IGF)-1, și a factorului de transformare beta 1 (TGF-beta1), individual sau în combinație, asupra ratei proliferării și adeziunii unor culturi primare de celule aparținând ligamentului parodontal in vitro. Cele 72 de culturi celulare au fost împărțite în 4 grupe de studiu și un grup de control. În mediile de cultură ale loturilor de studiu au fost adăugați fie PDGF-BB, respectiv TGF-beta1 sau IGF-1, fie o combinație a tuturor celor trei factori de creștere, în timp ce lotului martor nu i s-au administrat nici una dintre aceste substanțe. Eșantioanele au fost apoi numărate la 1, 3 respectiv 7 zile. Pentru studiul de adeziune, 30 de fragmente radiculare provenind de la 14 pacienți, au fost distribuite în 10 grupe care au fost tratate astfel : detartraj și surfasaj ; detartraj, surfasaj și factori de creștere ; detartraj, surfasaj, acid citric și tetraciclină ; detartraj, surfasaj, acid citric, tetraciclină și factori de creștere. Datele au fost evaluate statistic prin metodele Tukey, Dunnett și Student-Newman-Keuels. Ratele maxime ale proliferării au fost observate în ziua a treia pentru toate loturile. TGF-beta1 a indus o rată a proliferării crescută (344.17% +/- 58.80% ; $P < 0.05$), urmată de combinația celor trei factori (277.5% +/- 29.38%), PDGF-BB (238.79% +/- 5.79%) și IGF-1 (233.16% +/- 19.19%). Loturile de suprafețe radiculare tratate cu acid citric și tertraciclină au prezentat un număr crescut de celule atașate, în special în cazul tratamentului cu acid citric, tetraciclină și combinația de factori de creștere (13.25 +/- 1.79), diferența fiind semnificativă ($P < 0.05$) față de loturile tratate doar cu detartraj și surfasaj. In concluzie, această combinație de factori de creștere a stimulat un răspuns mitogenic și a favorizat adeziunea celulelor ligamentare in vitro, ceea ce sugerează un posibil rol în regenerarea parodontală (Sant'Ana AC, Marques MM, Barroso TE, Passanezi E, de Rezende ML. Effects of TGF-beta1, PDGF-BB, and IGF-1 on the rate of proliferation and adhesion of a periodontal ligament cell lineage in vitro. *J Periodontol* 2007 ; 78 (10) : 2007-2017).

Gianina Iovan

EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A DISFUNCŢIEI DIASTOLICE DE VENTRICUL STÂNG LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT

Alice Bălăceanu[1], Angela Sopa[1], Camelia Diaconu[1], Ecaterina Ionescu[2]
1 Spitalul Judeţean Ilfov "Sfinţii Împăraţi C-tin şi Elena" Bucureşti
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
2 Facultatea de Medicină Dentară

LEFT VENTRICLE DIASTOLIC DYSFUNCTION ECOCARDIGRAPHIC EVALUATION IN DIABETUS MELLITUS PATIENTS (Abstract): The presence of diabetic cardiomyopathy, without any sign of hypertension, valvular or coronary artery disease, is related to diastolic dysfunction, an early sign of diabetic heart muscle disease. Doppler echocardiography evaluation should be performed for all patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria, in order to obtain a better management of this metabolic disease. **Key words**: DIABETIC CARDIOMYOPATHY, DIASTOLIC DYSFUNCTION, ECHOCARDIOGRAPHY

Cardiomiopatia diabetică presupune disfuncţie miocardică la pacienţii cu diabet zaharat, în absenţa afectării ischemice, hipertensive sau valvulare, fiind dovedită de multiple studii epidemiologice privind asocierea diabetului zaharat cu insuficienţa cardiacă. Cardiomiopatia diabetică este o entitate distinctă, caracterizată prin disfuncţia diastolică. Există multiple mecanisme fiziopatologice dovedite ale cardiomiopatiei diabetice: tulburări metabolice (deficit de transportor 4 de glucoză, creşterea acizilor graşi liberi, deficit de carnitină, modificări în homeostazia calciului), fibroza miocardică (asociată cu creşterea de angiotensină II, IGF-I, şi citokine inflamatorii), afectarea microvascularizaţiei (microangiopatie, afectarea rezervei de flux coronarian, disfuncţia endotelială), neuropatia autonomică cardiacă (denervare şi alterări în nivelul catecolaminelor miocardice), rezistenţa la insulină (hiperinsulinemia şi reducerea sensibilităţii la insulină) (1).

Disfuncţia diastolică de ventricul stâng este caracterizată de afectarea umplerii diastolice timpurii, prelungirea timpului de relaxare izovolumetrică şi creşterea componentei atriale a umplerii diastolice (1,3).

Evaluarea neinvazivă a disfuncţiei diastolice se face prin determinări ecocardiografice Doppler ale fluxului transmitral, cu măsurarea vitezelor undelor E şi A, a timpului de decelerare, a timpului de relaxare izovolumetrică, a pattern-ului fluxului transmitral (1,4). Pe măsura agravării disfuncţiei diastolice, scade umplerea diastolică timpurie (viteza undei E), realizând pattern-ul tip relaxare întârziată: E/A < 1, prelungirea TRIV, alungirea TDE.

Odată cu creşterea presiunii în atriul stâng, unda E revine la normal, producând un pattern mitral pseudonormal, ce nu poate fi diferenţiat de pattern-ul normal decât prin studierea fluxului venos pulmonar. Ecocardiografic fluxul venos pulmonar prezintă o componentă sistolică (S), o componentă diastolică (D) şi un revers atrial. Odată cu creşterea presiunii în atriul stâng, se reduce amplitudinea undei S şi creşte amplitudinea şi durata reversului atrial (fig. 1).

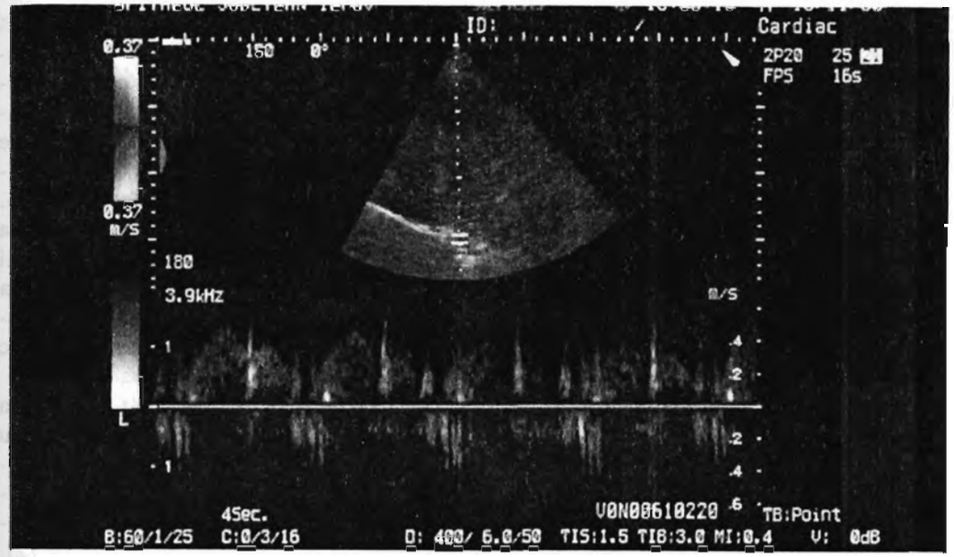


Fig. 1. Flux venos pulmonar la un pacient cu diabet zaharat tip II: unde S, D şi revers atrial

Reducerea presarcinii prin manevra Valsalva poate converti pattern-ul pseudonormal în pattern tip relaxare întârziată.

În final, apariţia pattern-ului restrictiv reflectă presiuni mari în atriul stâng, în general cu apariţia insuficienţei ventriculare stângi simptomatice. Este caracterizat prin creştere marcată E/A, TDE scurt, TRIV redus. Este asociat cu presiuni de umplere ventriculară stângă crescute şi prognostic rezervat.

Aceste pattern-uri pot evolua dintr-unul în altul la acelaşi individ, odată cu modificări ale evoluţiei bolii, tratamentului sau condiţiilor de presarcină.

Există şi tehnici mai noi precum evaluarea disfuncţiei diastolice de ventricul stâng prin determinarea velocităţii inelului mitral prin Doppler-ul tisular, relativ independentă de presarcină.

Dacă nu există dubii privind modificările ecocardiografice în cardiomiopatia diabetică preclinică, în schimb relaţia dintre disfuncţia diastolică şi controlul glicemic la pacienţii diabetici este încă sub semnul dezbaterilor. Unii autori au demonstrat îmbunătăţirea funcţiei diastolice la intervale cuprinse între o lună şi 15 luni după iniţierea tratamentului insulinic, alţii au arătat că îmbunătăţirea controlului glicemic nu a fost urmată de ameliorarea disfuncţiei diastolice miocardice nici după 12 luni de tratament insulinic (5). Hiramatsu et al. au demonstrat într-un studiu îmbunătăţirea comparabilă a funcţiei diastolice la o lună şi la 6 luni după iniţierea tratamentului insulinic (6). Un singur studiu efectuat pe 22 pacienţi cu diabet zaharat tip II evaluează efectul unui antidiabetic oral (troglitazone) administrat timp de 6 luni, observând ameliorarea funcţiei diastolice la pacienţii normotensivi dar nu şi la cei hipertensivi (7). Cel mai mare studiu radionuclid prospectiv, randomizat, a concluzionat că îmbunătăţirea controlului glicemic pe o perioadă de 2 ani cu tratament intensiv nu ameliorează funcţia diastolică a ventriculului stâng (8).

Intervalul dintre debutul diabetului şi apariţia disfuncţiei diastolice miocardice este şi el controversat, în unele studii fiind chiar mai mic de un an. Într-un studiu efectuat pe 49 pacienţi diabetici (25 tip I şi 23

tip II) modificările parametrilor ecocardiografici ai disfuncţiei diastolice miocardice nu au fost legate de sex, vârstă, durata diabetului, prezenţa sau extinderea complicaţiilor diabetice (9).

Diverse studii au evaluat funcţia diastolică şi funcţia sistolică la pacienţii cu diabet zaharat tip I şi II, sugerând că diabetul zaharat tip II este mai susceptibil la modificările preclinice. Într-un studiu efectuat pe 27 pacienţi tip I şi 25 pacienţi tip II fără hipertensiune sau boală coronariană, au fost mai sever afectate viteza undei E şi raportul E/A la pacienţii cu diabet tip II faţă de cei cu diabet tip I (10).

Totuşi, nu toate studiile demonstrează prezenţa disfuncţiei diastolice la pacienţii diabetici. Într-un studiu efectuat pe 61 copii cu diabet zaharat tip I, cu vârsta medie 13 ani şi durata medie a diabetului 6 ani, fără altă medicaţie cu excepţia tratamentului insulinic, nu pot fi dovedite alterări ale dimensiunilor diastolice şi sistolice de ventricul stâng, fracţiei de scurtare, vitezei de scurtare a fibrelor circumferenţiale sau parametrilor ecografici ai funcţiei diastolice (11). Lipsa asocierii dintre diabet şi disfuncţia diastolică de ventricul stâng la pacienţii tineri cu diabet zaharat tip I se poate datora prevalenţei diabetului zaharat tip I, efectelor protectoare ale tratamentului insulinic sau lipsei rezistenţei la insulină (1).

Având în vedere prevalenţa crescută a cardiomiopatiei diabetice la pacienţii cu diabet zaharat tip II, se recomandă screening-ul ecocardiografic al disfuncţiei diastolice de ventricul stâng la pacienţii diabetici asimptomatici cu microalbuminurie (2).

BIBLIOGRAFIE

1. Zhi You Fang et al. Diabetic cardiomyopathy : evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2004 ; 25 (4) : 543-567.
2. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2949-2951.
3. Das AK. Diabetic heart disease - current problems and their management. *Int J Diab Dev Countries* 1995 ; 15.
4. Rajput R et al. Echocardiographic and Doppler assesment of cardiac functions in patients of non-insulin dependent diabetes mellitus. *JIACM* 2002 ; 3 (2) : 164-168.
5. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction : an early sign of diabetic cardiomyopathy ? *Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 455-466.
6. Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S et al. LV filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 1185-1189.
7. Hirayama H, Sugano M, Abe N et al. Troglitazone, an antidiabetic drug, improves LV mass and diastolic function in normotensive diabetic patients. *Int J Cardiol* 2001 ; 77 : 75-79.
8. Pitale SU, Abraira C, Emanuelle NV et al. Two years of intensive glycemic control and LV function in the Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VA CSDM). *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1316-1320.
9. Attali JR, Sachs RN, Valensi P et al. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy-a noninvasive study. *Diabetes Res Clin Pract* 1989 ; 4 : 183-190.
10. Robillon JF, Sadoul JL, Jullien D et al. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabete Metab* 1994 ; 20 : 473-480.
11. Mathew P, John L, Jose J et al. Assesment of left ventricular diastolic function in young diabetic : a two dimensional echo Doppler study. *Indian Heart J* 1992 ; 44 : 29-32.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

ELEMENTE DE MANAGEMENT ALE COLOSTOMELOR ECHIPA DE SUPORT ŞI CONSILIERE A PACIENŢILOR STOMIZAŢI

V. Scripcariu[1,2], Elena Dajbog[1,2], I. Radu[1,2], Petronela Mavropol[1], Adriana Pricop[1,2], Cr. Dragomir[1,2]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

1 Clinica a III-a Chirurgie

Spitalul Clinic Universitar de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi

2 Centrul de cercetare în chirurgia oncologică şi training în chirurgia generală

THE OSTOMY SUPPORT TEAM A REALITY FOR OSTOMATES (Abstract) : Stoma is a Greek word meaning mouth or opening. There are many types of surgical stomas and they may be raised on many areas of the abdominal wall. A stoma may be temporary or permanent, may be needed in any age group and may be sited on any part of the abdomen. The specific digestive pathology that could have as result of the surgical management a stoma is represented by colon, rectal and anal cancer, diverticular disease of the colon and rectum, Chron's disease, ischaemic bowel, volvulus, trauma, Hirschprung disease, imperforate anus, feacal incontinence. This paper aim is to asses the management of fecal stomas and the necessity of a trained ostomy support team. **Key words** : OSTOMY, COLO-RECTAL CANCER

Istoricul chirurgiei stomizaţilor îşi are originea în timpuri biblice. În 1710, Alexis Littre sugerează crearea unui stomafor abdominal pentru tratamentul anusului imperforat, observaţii efectuate în urma autopsiei unui nou născut în vârsta de 6 zile care suferea de această afecţiune. Pillore, chirurg francez, practică în 1776 o colostomie pentru tratamentul cancerului rectal obstructiv. Două sute de ani mai târziu stomele intestinale vor fi efectuate ca fiind *ultima şansă* în efortul de salvare sau planificare a unui anus artificial (1). Experienţa unei maladii gastro-intestinale, intervenţia chirurgicală şi practicarea unei stome reprezintă o tranziţie importantă în viaţa pacienţilor fiecare punând probleme psihologice importante.

În perioada 2004-2006 în Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi, au fost trataţi chirurgical pentru leziuni neoplazice colonice şi rectale prin proceduri chirurgicale care s-au soldat cu creerea unei colostomii, 175 de pacienţi. S-au practicat 77 rezecţii abdomino-perineale ale rectului, 37 de colostomii (15 realizate în urgenţă) pentru sindrom ocluziv prin tumori rectale şi colonice şi 51 de operaţii Hartmann. Numărul pacienţilor care se încadrează în acest tip de patologie este crescut, unii având un prognostic la distanţă bun. Astfel se impune existenţa unei echipe pregătite în managementul stomelor pentru a acorda sprijin şi counselling persoanelor stomizate.

Patologia specifică tubului digestiv care ar putea avea ca rezultat al tratamentului chirurgical apariţia unei stome este reprezentată de afecţiuni ale colonului, cancer colo-rectal şi anal, boala diverticulară a colonului şi rectului, boala Chron, ischemia intestinală, volusul intestinal, traumatismele, boala Hirschprung, imperforaţia anală, in-

continenţa fecală.

O dată ce chirurgul ia hotărârea de a crea o colostomie este necesară o discuţie cu pacientul despre natura intervenţiei chirurgicale şi potenţialele complicaţii. Există variate intervenţii chirurgicale care implică creearea unei stome: rezecţia abdomino-perineală a rectului, operaţia Hartmann, operaţia Devines, operaţia Miculicz etc. (2,3).

De obicei pacienţii au sentimente negative în ceea ce priveşte colostomia, majoritatea chirurgilor preferă să evite aceste reacţii negative ale pacienţilor. De aceea este important ca o echipa compusă din chirurg, asistentă-specializată în îngrijirea stomelor, psiholog să ajute pacienţii să elimine unele concepţii greşite în ceea ce priveşte colostomia.

Localizarea preoperatorie a unei stome şi marcarea acesteia are un impact direct asupra managementului stomei, o localizare optimă poate reduce complicaţii ulterioare cum ar fi prolapsul, hernia, problemele tegumentare şi spitalizare prelungită. Cel puţin jumătate dintre pacienţi suferă de probleme tegumentare peristomale, fistule şi dificultăţi în a purta dispozitive de colectare a secreţiilor digestive. Ideal, locul de situare a stomei este marcat de către chirurg, împreună cu asistenta medicală care face parte din echipă, deşi acest lucru poate fi rezervat doar acesteia din urmă.

Marcarea acestei zone trebuie să fie clară, o plasare nepotrivită şi complicaţiile ulterioare pot produce un stres suplimentar pacienţilor care deja au fost supuşi unei intervenţii majore pentru patologie malignă. Date provenind de la International Ostomy Association arată că în cazul chirurgiei elective pentru cancer de colon şi rect în 65% dintre pacienţi este practicată marcarea preoperatorii a locului stomei. Rezultatul acestui număr scăzut de pacienţi la care managementul preoperator este necorespunzător este creerea unei colostomii disfuncţionale (1,2).

În chirurgia electivă pentru cancer de colon drept sunt doar un număr mic de cazuri se vor solda cu colostomie de aceea marcarea preoperatorie a locului de plasare a acesteia nu este practicată. În cazul chirurgiei elective pentru cancer de colon localizat la nivelul colonului stâng este indicat să se practice marcarea locului de plasare a unei eventuale stome atunci când chirurgul consideră că ar exista posibilitatea efectuării unei stome fapt influenţat de vârsta pacientului, mărimea tumorii, existenţa unor

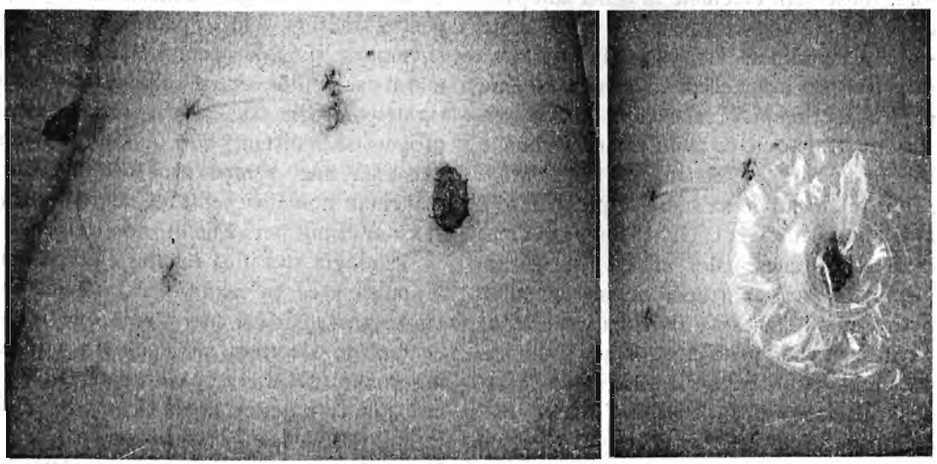


Fig. 1. Colostomie după rezecţie abdomino-perineală a rectului asistată laparoscopic

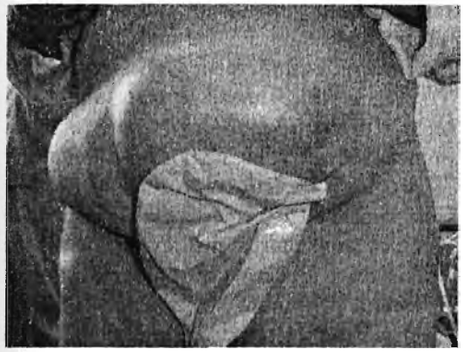


Fig. 2. Eventraţie parastomală după rezecţie abdomino-perineală a rectului

laparotomii anterioare, chimio şi radioterapie.

FUNCŢIONAREA COLOSTOMEI

- zilele 1-3 - lichid sero-hematic
- zilele 3-5 - gaze
- zilele 5-7 - materii fecale fluide
- zilele 7-14 - scaun semiconsistent

COMPLICAŢIILE COLOSTOMIEI

Cea mai frecventă complicaţie a colostomei este reprezentată de eventraţia parastomală. Una dintre metodele de a evita apariţia herniei parastomale ete evitarea ridicării de greutăţi importante postoperator imediat (4,5,6).

Dacă locul viitoarei stome a fost marcat preoperator corect riscul de apariţie al herniei parastomale este redus.

MANAGEMENTUL POSTOPERATOR AL COLOSTOMEI

- Culoarea colostomei se observă prin transparenţa pungii de colostomă; mucoasa trebuie să fie de culoare roşie şi hidratată.
- Este necesar să se înregistreze prezenţa gazelor la nivelul pungii de colostomă, cantitatea şi culoarea materiilor fecale exteriorizate.
- Pungile de colostomie cu golire ar trebui folosite pentru a se asigura evitarea supraîncărcării şi dezlipirea ulterioară a acestora. Dacă intestinul gros a fost pregătit cu soluţii purgative preoperator iar pacientul are un apetit scăzut pot trece şi 14 zile până ce se reia semnificativ tranzitul intestinal.

Îngrijirea colostomei trebuie realizată cu multă atenţie fiind necesar un bol cu apă caldă, şerveţele, o pungă de colostomă, şi un foarfece pentru ajustarea orificiului pungii de colostomă.

Stomaterapeutul trebuie să se asigure că dispune de tot ceea ce este necesar ca pacientul să se simtă confortabil, să fie implicat în acţiunea de îngrijire a colostomei şi să existe pungi de colostomie nefolosite în vederea schimbării acesteia dacă este necesar.

Schimbarea pungii

- Îndepărtarea pungii de colostomie se face cu blândeţe pentru a evita traumatizarea zonei;
- Se va spăla stoma şi tegumentul peristomal cu apă caldă şi se va usca ulterior;
- Se va îndepărta hîrtia de la nivelul inelului adeziv de pe faţa posterioară a inelului adeziv al pungii de colostomie;
- Se va plasa orifiul pungii de colostomie cu grijă deasupra stomei, fără ca regiunea sa adezivă să prezinte neregularităţi sau pliuri.

Implicarea pacientului în executarea acestor manevre asigură pacientul că va fi capabil, la momentul externării, să îngrijească în mod corespunzător colostoma.

Suportul psihologic

Consilierea psihologică este asigurată de o echipă alcătuită din asistentă medicală, medic şi psiholog, scopul fiind creşterea încrederii în propriile forţe în vederea recâştigării controlului propriei vieţi. Pentru fiecare pacient care prezintă o colostomă este importantă conştientizarea propriilor nelinişti şi sentimente în ceea ce priveşte stoma, igiena personală corespunzătoare, pacientul fiind încurajat să îşi îngrijească singur stoma (7).

Alimentaţia pacientului purtător de colostomă, controlarea digestiei

După ce vindecarea colostomei este completă pacientul îşi va putea relua alimentaţia normală. Dacă însă în antecedentele patologice personale sunt prezente şi alte probleme medicale, diabet zaharat, afecţini cardiace, este necesară indicaţia specialistului în această patologie în vederea stabilirii dietei. Este important ca aportul zilnic de lichide să fie de aproximativ 2 litri, deshidratarea sau dezechilibrul hidroelectrolitic fiind posibile. De asemenea, este necesară creşterea aportului lichidian în cazul activităţilor fizice susţinute sau a temperaturii crescute a mediului înconjurător.

Îmbrăcăminte

Pacienţii stomizaţi nu necesită îmbrăcăminte specială, pungile de colostomie fiind subţiri şi de culoarea tegumentului sau transparente. Presiunea exercitată de îmbrăcăminte şi de lejerie nu afectează într-un mod negativ colostoma, totuşi pe deasupra colostomei nu ar trebui să se situeze centuri elastice.

Întoarcerea la serviciu

În perioada iniţială întoarcerii la serviciu va dificil să se ţină secret faptul că intervenţia chirurgicală suferită s-a soldat cu o colostomie. Persoanele purtătoare de colostomii pot practica aproape orice activitate va fi însă necesar să se evite practicarea unor activităţi care implică ridicarea de greutăţi ce pot cauza hernierea sau prolapsul stomal. O lovitură puternică aplicată în zona colostomei poate produce alunecarea dispozitivului de drenaj şi lezarea colostomei. În cazul existenţei unor probleme cu angajatorul este indicat ca persoana stomizată să prezinte acestuia o scrisoare de la medic în care se explică abilităţile sale fizice.

Participarea la activităţi sportive

O persoană stomizată nu ar trebui să fie împiedicată să practice activităţi sportive. Sunt necesare însă unele precauţii. Sunt chirurgi care contraindică activitatea fizică datorită posibilităţii unor lovituri care pot fi aplicate în regiunea stomei sau a alunecării dispozitivului de drenare a colostomei. Aceste probleme pot fi însă depăşite cu precauţii speciale reprezenatate de sisteme speciale de protecţie şi drenaj. Este necesară consultarea medicului înainte de practicarea unei activităţi sportive susţinute.

Igiena personală

Orice persoană care prezintă o stomă poate face baie sau poate înota, cu sau fără dispozitivul de drenare a colostomei fără ca aceasta să sufere modificări. Expunerea în condiţii obişnuite a a stomei la aer sau apă şi săpun nu vor afecta stoma.

Viaţa sexuală

Relaţiile sexuale şi intimitatea sunt elemente importante ale vieţii care trebuie să continue după tratamentul chirurgical care implică creerea unei stome. O perioadă de acomodare a persoanei cât şi a partenerului de viaţă după intervenţia chirurgicală este aşteptată. Orice problemă apărută postoperator trebuie dicutată cu medicul sau asistenta din echipa care se ocupă cu managementul stomelor. Este important ca partenerul să fie infomat corect şi complet despre ce înseamnă şi ce implică o colostomie. Problema unui dispozitiv de drenare a colostomei care să se dezlipească în timpul contactului intim dintre corpuri este rezolvată prin elemente speciale care vor securiza punga de colostomă sau prin micropungi proiectate special pentru a fi utilizate în aceste circumstanţe. Viaţa sexuală va reveni treptat la normal pe măsură ce persoana stomizată se va recupera postoperator iar managementul stomei va deveni o activitate de rutină.

Sarcina

Femeile însărcinate care au suferit intervenţii chirurgicale care s-au soldat cu crearea unei colostomii pot avea o sarcină normală, fără complicaţii, bineînţeles sarcina

şi momentul acesteia trebuie discutat cu medicul. Dacă femeia, viitoarea mamă, este sănătoasă riscul de a naşte fără probleme este acelaşi ca al unei persone fără stomă.

Călătorii în străinătate

În ţările străine, diareea datorată schimbării apei, alimentaţiei sau climatului, este un fapt comun întâlnit printre turişti, fie că persoana prezintă sau nu o stomă. Pacienţii cu stome se deshidratează şi pierd minerale mai repede când au diaree. Din aceste motive pacientul poate avea nevoie de medicaţie pentru a opri pierderea de lichide şi minerale, de aceea este necesar să i se prescrie antidiareice orale. Este indicat în cazul apariţiei diareei să se consume doar apă îmbuteliată, în situaţiile în care cauza nu se cunoaşte. Trebuie menţionat că persoanele purtătoare de stome necesită în cazul călătoriilor o rezervă de pungi de colostomă, dispozitive de drenaj.

Persoanele stomizate ar trebui să se adreseze specialiştilor în managementul stomelor (medic, asistenta medicală, stomaterapeut) în următoarele situaţii:

- crampe abdominale care durează o perioadă mai îndelungată;
- miros neobişnuit la nivelul colostomei care persistă mai mult de o săptămână;
- modificare neobişnuită a culorii şi mărimii stomei;
- obstrucţia, prolapsul stomei;
- prezenţa unei hemoragii semnificative la nivelul stomei sau în punga de colostomă;
- leziuni traumatice ale stomei;
- sindrom de iritaţie cronică a tegumentului peristomal;
- stenoze ale stomei.

Pentru a se proteja tegumentul din jurul stomei este necesar să se utilizeze o pungă de colostomă de mărimie potrivită, preparate care protejează tegumetul peristomal de iritaţii, datorate enzimelor digestive şi substanţelor adezive. Este necesar ca punga de colostomă să fie schimbată cu regularitate şi mai ales în situaţiile în care apare prurit sau senzaţie de arsură peristomal. Pentru a păstra tegumentul peristomal curat este necesară spălarea acestuia cu apă şi săpun şi uscarea corespunzătoare înainte de ataşarea pungii de colostomă. Există posibilitatea apariţiei unor alergii la materialul din care este confecţionată punga de colostomă sau a adezivului aplicat pe aceasta, cu care pielea are contact direct. În cazul acestor situaţii există mai multe variante de materiale din care sunt confecţionate pungile de colostomă unele utilizând materiale antialergice (8,9,10).

Flatulenţa şi mirosul la nivelul colostomei

În timpul primelor luni după intervenţia chirurgicală pacientul poate experimenta prezenţa excesivă a flatulenţei care însă va diminua pe măsură ce se va relua dieta normală. Băuturile carbogazoase şi guma de mestecat trebuie consumate moderat, precum şi alimentele care produc gaz în exces la nivel intestinal. Unele alimente pot produce gaz intestinal şi un miros neplăcut mai puternic decât altele. Este necesar ca pacienul să se adreseze medicului sau unui dietetician pentru consiliere. Pentru diminuarea intensităţii mirosului sau chiar a dispariţiei acestuia pot fi utilizate produse speciale produse de companii specializate (pilule cu efect deodorant care se pot plasa în punga de colostomă).

Constipaţia şi diareea

O dietă neechilibrată şi unele medicamente pot cauza constipaţie. Este important pentru pacienţii cu colostomii să nu utilizeze laxative fără sfatul medicului. Apariţia unui scaun diareic în punga de colostomă este semnnul unor probleme digestive care pot fi importante. De aceea este necesar ca pacienţii să se adreseze medicului sau stomaterapeutului. Diareea în cazul pacienţilor cu colostomie pe colonul transvers trebuie diferenţiată de mişcările peristaltice de la acest nivel care pot deter-

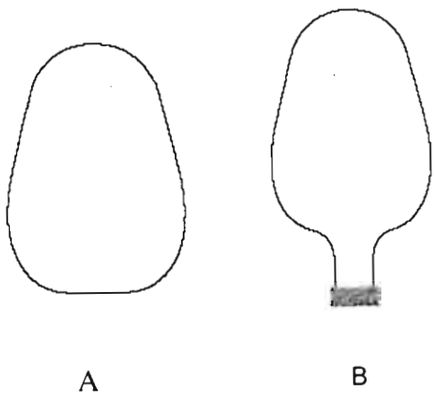


Fig. 3. A. sistem stomic unicomponent de unică folosinţă, B. sistem stomic unicomponent cu sistem închidere/deschidere

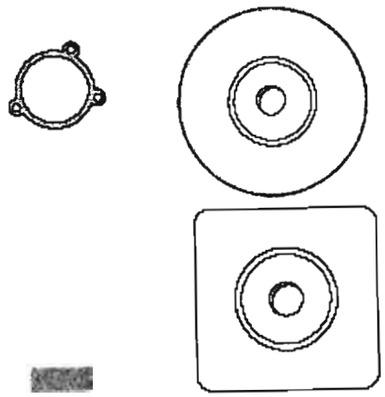


Fig. 4. Sistem stomic bicomponent cu protectori cutanaţi, *flanşe* de diverse forme

mina apariţia în punga de colostomă a conţinutului intestinal (11).

Sistemele obişnuite de drenare ale colostomei sunt reprezentate de sistemele stomice. Sistemele stomice unitare (pentru colo şi ileostomii) (fig. 3) au formă anatomică, un protector cutanat de grosime minimă, un sac colector multistrat cu efect antisudorific şi antielectrizant unele prezentând filtru de aer cu protecţie împotriva mirosului. Variantele sistemelor stomice ce prezintă inferior sisteme de închidere/deschidere sunt uşor de folosit nefiind de unică folosinţă. Sistemele stomice bicomponent sunt alcătuite dintr-un protector cutanat separat denumit şi *flanşă* (fig. 4) care se va aplica pe tegumentul peristomal la care se va ataşa sacul colector.

Produse colaterale de întreţinere ale colostomei sunt reprezentate de:

- paste adezive care prin aplicare nivelează zona peristomală protejând-o;
- pudra cu structura specială care poate fi utilizată pentru vindecarea leziunilor tegumentare peristomale de tip exematiform;
- şerveţele impregnate cu diverse substanţe emoliente cu rol fie de a îndepărta reziduurile de substanţe adezive de la nivelul tegumentului peristomal fie pentru a crea peristomal un film protector.

Experienţa internaţională în ceea ce priveşte managementul stomelor sugerează că este necesară existenţa unei echipe specializate care să fie implicată direct în alegerea sistemelor stomice potrivite pentru fiecare pacient. Problemele psihologice şi fiziolgice care decurg direct din finalizarea tratamentului chirurgical cu apariţia unei stome impun necesitatea exitenţei unei echipe de specialişti accesibilă acestei comunităţi şi mai ales conlucrarea medicului, stomaterapeutului, asistentul social şi psihologul în reintegrarea în activitate şi viaţa de zi cu zi a acestor persoane.

BIBLIOGRAFIE

1. Dolan PA, Caldewell FT, Thompson CH. Problems of colostomy closure. *Am J Surg* 1979; 137: 188-191.

2. Porkony RM, Heniford T, Allen JW, Tuckson WB, Galandiuk S. Limited utility of preoperative studies in preparation for colostomy closure. *Am Surg* 1999; 4: 338-340.
3. Cantele H, Méndez A, Leyba J. Colostomy closure using local anesthesia. *Surg Today* 2001; 31: 678-680.
4. Haagmans MJ, Brinkert W, Bleichrodt RB, van Goor H, Bremers AJ. Short-term outcome of loop ileostomy closure under local anesthesia: Results of a feasibility study. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1930-1933.
5. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie W, Cataldo P. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1269-1284.
6. Thal ER, Yearny EC. Morbidity of colostomy closure following colon trauma. *J Trauma* 1980; 20: 287-291.
7. Patel VG, Kalakuntla V, Fortson JK, Weaver WL, Joel MD, Hammami A. Stercoral perforation of the sigmoid colon: report of a rare case and its possible association with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am Surg* 2002; 68: 62-64.
8. Goyal A, Schein M. Current practices in left-sided colonic emergencies: a survey of US gastrointestinal surgeons. *Dig Surg* 2001; 18: 399-402.
9. De Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection? Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD002101.
10. Regenet N, Tuech JJ, Pessaux P et al. Intraoperative colonic lavage with primary anastomosis vs. Hartmann's procedure for perforated diverticular disease of the colon: a consecutive study. *Hepatogastroenterol* 2002; 49: 664-667.
11. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 24-30.

NOUTĂŢI

HORMONII FEMININI POT INFLUENŢA RISCUL DE APARIŢIE A CANCERULUI GASTRIC

Conform unui studiu recent publicat în luna decembrie în Gut, femeile care sunt fertile o perioadă mai mare de timp par a fi protejate, într-o anumită măsură, împotriva riscului de a dezvolta un cancer gastric. Autorii au analizat posibilitatea unei asocieri între factorii de reproducere şi cei menstruali şi riscul apariţiei cancerului gastric, în cadrul unui studiu prospectiv efectuat la scară largă pe un lot de 74442 de femei din Shanghai, China. Conform rapoartelor cercetătorilor, apariţia menopauzei la o vârstă înaintată a fost asociată cu un risc semnificativ mai scăzut de a dezvolta un cancer gastric (rata apariţiei este de 0,80 cu fiecare 5 ani care se adaugă la vârsta apariţiei menopauzei), în mod similar fiind asociată şi o perioadă mai mare de fertilitate (o rată de apariţie a cancerului gastric de 1,90 pentru o perioadă de fertilitate mai mică de 30 de ani, în comparaţie cu o perioadă de fertilitate de 30-36 ani). Pe de altă parte, vârsta înaintată după menopauză şi folosirea de sterilet intrauterin au fost asociate cu un risc semnificativ mai crescut de apariţie a cancerului gastric. Riscul de apariţie a cancerului gastric nu a fost asociat cu vârsta apariţiei primei menstruaţii, numărul de copii născuţi, alăptarea la sân sau utilizarea contraceptivelor orale, precizează raportul. A existat, totuşi, o scădere a riscului de apariţie a cancerului gastric asociată cu vârsta mai înaintată la prima naştere. Rezultatele sunt asemănătoare cu cele obţinute de studii anterioare şi confirmă ipoteza conform căreia hormoni precum estrogenul şi progesteronul protejează împotriva dezvoltării unui cancer gastric de către femei în perioada de fertilitate. Autorii îşi propun continue cercetările stabilind dacă nivelurile variabile de hormoni semnalează riscul de apariţie a cancerului gastric (Freedman ND et al. Female hormones appear to influence risk for gastric cancer. *Gut* 2007; 56: 1671-1677).

Camelia Cojocaru

REZULTATE LA DISTANŢĂ DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ADENOCARCINOMULUI COLO-RECTAL STADIILE I-III. PROBLEME DE PROGNOSTIC

Şt.O. Georgescu[1], C.N. Neacşu[1], D. Vintilă[1], Paula Popa[2], Liliana Forţu[2], A. Nistor[2], D. Ferariu[3], E. Târcoveanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica I Chirurgie
3 Laboratorul de Anatomie Patologică

LONG-TERM RESULTS AFTER SURGERY FOR COLORECTAL ADENOCARCINOMA IN STAGE I-III. PROGNOSTIC PROBLEMS (Abstract): Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer-related death worldwide. **Study design**: Prospective study on 142 consecutively cases with stage I to III colorectal adenocarcinomas (TNM AJCC/UICC) in which patients underwent potentially curative surgery in one single public health service (1st Surgical Clinic Iaşi, Romania) between 2004 and 2005. **Material and method**: The mean follow-up was 23.26±9.78 months (range 2 to 42 months). There were 85 men (59.9%) and 57 women (40.1%) with mean age 63.38±11.84 years (range 28 to 88 years). The surgical procedures performed were the following: right colectomy (n=54; 30%); transverse colectomy (n=2; 1.4%); left colectomy (n=19; 13.4%); segmental colon resection with anastomosis (n=5; 3.5%); Hartmann procedure (n=18; 12.7%); anterior rectal resection (n=11; 7.7%) and abdominoperineal resection (n=33; 23.2%). With regard to postoperative adjuvant therapy most patients were given chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil and folinic acid. The mean overall survival (months) and 42-months survival rates were calculated. The patients were censored in the survival calculation (Kaplan-Meier method) and Cox regression if they were alive at the endpoint of the follow-up. Some patients were censored because they were "lost to follow-up". Statistical significance is $p<0.05$. **Results**: The factors with a significant negative influence in overall survival and 42-months survival rates were: the age over 70 years, the emergency surgery related to cancer's complications, the advanced AJCC/UICC stage, vascular invasion, perineural invasion, the recurrence of disease, the moderate and lower differentiated adenocarcinoma and incomplete or not performed chemotherapy. **Conclusion**: Even with a radical surgical approach the advanced stage of colorectal adenocarcinoma has a low prognostic, but some other factors have also a high significance in postoperative outcome. Related to other prognostic factors we performed a review of literature. **Key words**: COLORECTAL ADENOCARCINOMA, PROGNOSTIC

Progresele realizate în domeniul metodelor de diagnostic, preocupările pentru depistarea precoce, îmbunătăţirea tehnicii chirurgicale şi noile protocoale de terapie adjuvantă, au îmbunătăţit considerabil prognosticul neoplasmului colo-rectal, dar acesta continuă să reprezinte a treia cauză de deces prin cancer la nivel global, pe primul loc fiind localizarea pulmonară, urmată de cea gastrică (1). Deşi clasificarea TNM (2) oferă un reper incontestabil în privinţa terapiei adjuvante şi a rezultatelor tardive, circa 20% din pacienţii încadraţi în stadiile I-II decedează din cauza cancerului colo-rectal (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul prospectiv efectuat în Clinica I Chirurgie Iaşi a început la 01.01.2004 şi s-a finalizat în 31.07.2007 (43 de luni), timp în care au fost observaţi 142 pacienţi consecutivi cu adenocarcinoame colo-rectale ce au beneficiat de operaţii radicale sau potenţial radicale. Pentru fiecare pacient, momentul recrutării a fost reprezentat de data externării după intervenţia chirurgicală. Criteriile de excludere au fost: prezenţa metastazelor la distanţă documentată pre- sau intraoperator, decesul cauzat de complicaţiile intervenţiei chirurgicale, alte tipuri histologice de neoplazii (ex. limfoame), localizări secundare colo-rectale ale unor adenocarcinoame cu alt punct de plecare, apariţia în cursul observării a unui al doilea cancer primar, clasificarea patologică incompletă a tumorii (T) şi diseminării ganglionare (N), ţesut tumoral restant macroscopic (R2) şi evidenţierea microscopică a marginilor de rezecţie pozitive (R1). Seria include 85 bărbaţi (59.9%) şi 57 femei (40.1%), diferenţă semnificativă statistic ($p=0.019$). Vârsta medie este 63.38±11.84 ani (extreme = 28-88 ani). Tumorile au fost localizate pe: cec (n=13; 9.2%), colon ascendent (n=32; 22.5%), colon transvers (n=12; 8.5%), colon descendent (n=7; 4.9%), sigmoid (n=29; 20.4%), joncţiune rectosigmoidiană (n= 14; 9.9%) şi rect (n=35; 24.6%). S-au practicat următoarele intervenţii chirurgicale: hemicolectomie dreaptă (n=54; 38%), rezecţie colon transvers (n=2; 1.4%), hemicolectomie stângă (n=19; 13.4%), colectomie segmentară cu anastomoză (n=5; 3.5%), operaţia Hartmann (n=18; 12.7%), ope-

TABELUL I

Scorul ASA, clasificarea patologică şi alte aspecte histologice în 142 cazuri de adenocarcinoame colo-rectale operate în Clinica I Chirurgie Iaşi (2004-2005)

		n	%
Scor ASA	1	8	5.6
	2	24	16.9
	3	54	38
	4	8	5.6
	E (emergency)	48	33.8
Clasificare tumoră (T)- AJCC/UICC 2003	T1	2	1.4
	T2	11	7.7
	T3	100	70.4
	T4	29	20.4
Clasificare diseminare ganglionară (N) AJCC/UICC 2003	N0	85	59.9
	N1	35	24.6
	N2	22	15.5
Stadializare TNM (AJCC/UICC 2003)	Stadiul I	13	19.2
	Stadiul II	72	50.7
	Stadiul III	57	40.1
Invazie vasculară	Da (VAS)	32	22.5
	Nu (non-VAS)	110	77.5
Invazie perinervoasă	Da (NV)	25	17.6
	Nu (non-NV)	117	82.4
Grad de diferenţiere (G)	Bine diferenţiat (G1)	19	13.4
	Moderat diferenţiat (G2)	74	52.1
	Slab diferenţiat (G3)	49	34.5

raţia Dixon (n=11; 7.7%) şi amputaţie de rect (n=33; 23.2%). Au fost operaţi în urgenţă 48 pacienţi (33.8%), restul beneficiind de chirurgie electivă (n=94; 66.2%). Pentru evaluarea riscului anestezico-chirurgical s-a folosit scala *American Society of Anesthesiologist (ASA)*. Toate operaţiile s-au efectuat clasic, după aceleaşi tehnici şi principii de ablastie. Piesele de exereză au fost examinate la acelaşi laborator de anatomie patologică. Pe fiecare specimen au fost examinaţi în medie 15 ganglioni limfatici (extreme 8-52). Pentru încadrare, s-a folosit clasificarea *TNM AJCC/UICC 2003 versiunea 6* cu subdivizarea pe stadiile respective. Au mai fost urmărite (tab. I): invazia vasculară (VAS), perinervoasă (NV) şi gradul de diferenţiere al tumorii (G). Postoperator, majoritatea bolnavilor au beneficiat de chimioterapie cu 5-fluorouracil (5-FU) şi acid folinic (Leucovorin) timp de şase luni. Astfel, tratamentul adjuvant s-a efectuat la 100 pacienţi (70.4%), restul de 42 de subiecţi (29.6%) nebeneficiind de acesta din diverse motive (vârsta, intoleranţa la administrarea substanţelor, stadiul I etc.). Nici un pacient cu adenocarcinom rectal nu a beneficiat de radioterapie preoperatorie din cauza contraindicaţiilor sau a dificultăţilor tehnice existente în acea perioadă.

Bolnavii au fost controlaţi la fiecare trei luni în primii doi ani, apoi la un interval de şase luni. Durata medie a urmăririi postoperatorii a fost de 23.26±9.78 luni (extreme 2-42 luni). Datele au fost înregistrate într-o bază de date SPSS versiunea 9.

Prin metoda Kaplan-Meier (log-rank test) a fost analizată *supravieţuirea globală* (eveniment=decesul indiferent de cauză). Au fost cenzuraţi din analiză pacienţii care au fost pierduţi din evidenţă pe durata studiului. Folosind materialele analizate s-a urmărit realizarea unui model regresional Cox. Pentru unele comparaţii s-a folosit testul χ^2. Pragul de semnificaţie statistică este $p<0.05$.

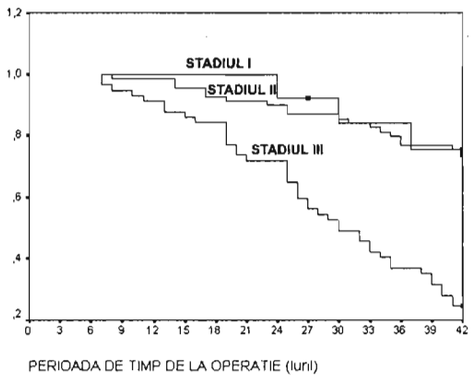


Fig. 1. Curbele de supravieţuire la 42 de luni în funcţie de stadiul TNM AJCC/UICC 2003 al adenocarcinoamelor colo-rectale (n=142; Clinica I Chirurgie Iaşi; 2004 - 2005)
♦ cazuri cenzurate (n=3)

REZULTATE

În perioada studiului, 58 de pacienţi (40.8%) au dezvoltat recidive loco-regionale (n=10; 7%), la distanţă (n=32; 22.5%) şi asocieri ale acestora (n=16; 11.3%). Perioada medie după care a survenit recidiva a fost 21.39±10.15 luni. În 61 de cazuri (43%) nu s-au înregistrat recidive până la sfârşitul studiului, iar 23 pacienţi (16.2%), au părăsit studiul în diverse momente (deces sau pierdere din evidenţă). Remarcăm că 14 pacienţi (16,5%) din cei 85 diagnosticaţi în stadiile I-II, au dezvoltat recidive pe perioada studiului.

Am înregistrat 64 decese (46%), rata supravieţuirii la 42 de luni pe întreaga serie fiind de 54% (n=75). Trei subiecţi au fost pierduţi din evidenţă, fiind cenzuraţi la analiza ulterioară. Durata medie de supravieţuire pe perioada studiului a fost de 23.26±9.78 luni (extreme 2-42 luni).

Rata supravieţuirii la 42 de luni în funcţie de stadiu a fost (fig. 1): stadiul I - 76.92%, stadiul II - 73.91% şi stadiul III - 24.56%. Acest fapt este confirmat şi de impactul semnificativ al depăşirii seroasei de către procesul tumoral (T4) şi al numărului de ganglioni metastazaţi (N) asupra scăderii duratei supravieţuirii şi ratei acesteia (tab. II). Alţi factori de prognostic negativ identificaţi sunt: vârsta peste 70 de ani, operaţiile efectuate în urgenţă (cu alte cuvinte prezenţa complicaţiilor cancerului), prezenţa penetrării în vase şi tecile unor nervi, survenirea recidivei şi neefectuarea chimioterapiei complete (tab. II). Subliniem că 25.6% (n=21) dintre cei diagnosticaţi în stadiile I-II au decedat în primele 42 de luni de la intervenţie.

Am considerat următoarele variabile pentru includerea într-un model regresional Cox privind riscul de deces în primele 42 de luni: vârsta, efectuarea intervenţiei chirurgicale în urgenţă, depăşirea seroasei de către infiltraţia tumorală, numărul de gan-

TABELUL II
Influenţa unor factori asupra supravieţuirii la 42 luni după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal
(n=142; Clinica I Chirurgie Iaşi; 2004-2005; metoda Kaplan-Meier)

VARIABILA	DEFINIŢIE		Supravieţuirea globală medie (luni)	SE**	95% CI***	Log rank	p	Rata supravieţuirii la 42 de luni (%)
Vârsta	≤ 70 ani		**37.14**	0.85	(35.48;38.79)	15.06	**0.0001**	62.50
	>70 ani		**29.08**	1.88	(25.41;32.76)			34.88
Sex	Bărbaţi		**34.90**	1.10	(32.74;37.06)	0.07	**0.7866**	52.38
	Femei		**34.27**	1.46	(31.42;37.13)			56.36
Localizare	Colon		**34.44**	1.06	(32.36;36.52)	0	**0.9934**	54.29
	Rect		**35.32**	1.51	(32.37;38.28)			52.94
Operaţie în urgenţă	Da		**30.83**	1.79	(27.32;34.34)	6.15	**0.0131**	42.55
	Nu		**36.61**	0.90	(34.84;38.37)			59.78
ASA	Scor 1-2		**36.73**	1.65	(33.50;39.96)	0.18	**0.6753**	63.33
	Scor 3-4		**36.55**	1.07	(34.45;38.65)			58.06
Tip operaţie	Radicală		**35.23**	0.94	(33.39;37.08)	3.81	**0.0511**	57.39
	Potenţial radicală		**31.80**	2.30	(27.30;36.31)			37.50
Invazia parietală (T)*	T1-3		**35.40**	0.98	(33.48;37.33)	5.83	**0.0157**	59.09
	T4		**31.83**	1.92	(28.06;35.59)			34.48
Invazia ganglionară (N)*	N0 vs N1-2	N0	**38.19**	0.91	(36.41;39.98)	37.43	**0**	74.39
		N1-2	**29.58**	1.47	(26.70;32.46)			24.56
	N1 vs N2	N1	**32.86**	1.60	(29.72;35.99)	8.07	**0.0045**	34.29
		N2	**24.36**	2.45	(19.57;29.16)			9.09
Invazie vasculară	Da (VAS)		**28.78**	2.15	(24.57;32.99)	15.41	**0.0001**	28.13
	Nu (non-VAS)		**36.41**	0.88	(34.69;38.14)			61.68
Invazie perinervoasă	Da (NV)		**27.00**	2.38	(22.34;31.66)	21.83	**0**	20.00
	Nu (non-NV)		**36.34**	0.86	(34.64;38.03)			61.40
Grad de diferenţiere (G)	Bine diferenţiat (G1)		**37.17**	0.90	(35.40;38.93	12.98	**0.0003**	64.52
	Moderat şi slab diferenţiat (G2-G3)		**30.18**	1.67	(26.92;33.45)			36.73
Apariţia recidivei	Da		**29.19**	1.44	(26.38;32.00)	45.26	**0**	22.41
	Nu		**38.58**	0.89	(36.85;40.32)			76.54
Chimioterapie	Completă		**37.01**	0.85	(35.35;38.67)	23.02	**0**	63.73
	Incomplet/deloc		**28.09**	1.98	(24.22;31.97)			27.03

*TNM AJCC/UICC 2003 versiunea 6; **Eroarea standard a mediei; ***Intervalul de confidenţă 95%

TABELUL III

Analiza ratei riscului de deces în primele 42 de luni de la tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal

(n=142; Clinica I Chirurgie Iaşi; 2004-2005; model regresional Cox)

Variabila	Coeficient (B)	SE*	p	Rata de risc	95% CI**
Intervenţie electivă	-0.6915	0.2593	0.0077	0.5008	(0.3013;0.8326)
Perioada de timp fără recidivă	-0.1686	0.0214	0	0.8448	(0.8102;0.8810)
Absenţa recidivei	-0.6899	0.3028	0.0227	0.5016	(0.2771;0.9081)

*Eroarea standard a coeficientului B; **Intervalul de confidenţă 95% pentru rata de risc

glioni limfatici invadaţi, invazia vasculară şi perinervoasă, gradul de diferenţiere al tumorii, perioada de timp fără recidivă, absenţa recidivei şi efectuarea chimioterapiei complete. Prin metoda selecţiei pas cu pas *(stepwise forward)* am ajuns la un modelul optim cu trei covariabile (tab. III) ce se interpretează astfel: (1) pacienţii operaţi electiv pentru adenocarcinom colorectal au un risc de deces în primele 42 luni după operaţie mai mic cu 50% faţă de cei operaţi în urgenţă; (2) absenţa recidivei în primele 21 luni după operaţie, scade riscul de deces la 42 de luni cu circa 15%; (3) odată recidiva apărută, riscul de deces în primele 42 luni de la operaţie creşte cu circa 50%.

DISCUŢII

Rata supravieţuirii fără recidivă la 42 de luni a fost în studiu nostru de 43%, în unele studii fiind menţionate rate cuprinse între 73% (1,4,5) şi 43.5% (6) la cinci ani, pentru stadiile I-III.

Subscriem la definiţiile clasice privind intervenţiile radicale pentru cancerul colorectal, dar atitudinea actuală este mai nuanţată. Yada et al. (1997) (7) emit următoarele concluzii în urma unui studiu amplu: (1) Deoarece artera ileo-biceco-apendiculo-colică ia naştere constant din artera mezenterică superioară, iar metastazele ganglionare ale neoplasmului cecal sunt limitate de-a lungul acestui trunchi, cancerul de cec poate fi tratat prin rezecţie ileo-cecală; (2) Deoarece artera colică dreaptă are origine variabilă iar metastazele ganglionare în cancerul de colon ascendent sunt distribuite variat, se impune efectuarea hemicolectomiei drepte în cazurile cu această localizare; (3) Pentru cancerul de colon transvers există două posibilităţi: a) dacă sunt prezente adenopatii doar de-a lungul arterei colice medii şi aceasta are originea independentă din artera mezenterică superioară, atunci se poate efectua transversectomie; b) dacă arterele colică dreaptă şi colică medie nasc printr-un trunchi comun din artera mezenterică superioară, cancerele părţii drepte a transversului, pot da metastaze ganglionare de-a lungul ambelor vase, motiv pentru care se impune hemicolectomia dreaptă; (4) Deoarece artera colică stângă şi prima arteră sigmoidiană au un trunchi de origine comun, cancerul colonului descendent poate fi rezecat prin ligatura la origine a arterei colice stângi; (5) Cancerul de colon sigmoid dă metastaze de-a lungul arterei mezenterice inferioare în 3.1% din cazuri, iar de-a lungul arterei hemoroidale superioare în 6.3% din cazuri, deci rezecţia segmentară sigmoidiană este suficientă pentru această localizare. Studiul nostru relevă că într-adevăr nu există diferenţe semnificative în privinţa supravieţuirii în funcţie de „radicalitatea" intervenţiei.

Seria prezentată nu reprezintă activitatea unui singur chirurg, deşi experienţa acestuia are o influenţă semnificativă (8,9) dar în serviciul nostru, standardul este reprezentat de izolarea primară lumenală şi vasculară a tumorii (principiul „no touch").

Eventualele abateri de la aceste principii sunt posibile în cancerele complicate (ocluzie, hemoragie), aspecte care se regăsesc în diferenţele semnificative de supravieţuire, dar subliniem că noi am analizat doar supravieţuirea globală. Dacă am fi putut urmări (10): *supravieţuirea specifică cancerului* (timpul scurs până la decesul cauzat de cancerul primar studiat, exceptând recurenţele loco-regionale sau la distanţă ale acestuia, precum şi un al doilea cancer primar), *supravieţuirea până la eşecul tratamentului* (timpul până la decesul cauzat de apariţia recurenţei, a unui al doilea cancer primar sau de tratamentul în sine), *supravieţuirea fără boală* (timpul scurs până la apariţia oricărei boli, indiferent de cauză, fiind cenzuraţi doar subiecţii pierduţi din urmărire) şi *supravieţuirea fără recădere* (timpul scurs până la apariţia oricărei boli, exceptând un al doilea cancer primar), atunci poate am fi răspuns la întrebarea dacă nu cumva pacienţii au decedat consecutiv stării induse de complicaţiile cancerului, acestea impunând de fapt intervenţia în urgenţă. Totuşi, în literatură se menţionează că tratamentul chirurgical în urgenţă reprezintă un factor de prognostic negativ pentru cancerul colorectal (11,12).

Într-un studiu german de amploare (1), ratele supravieţuirii globale la 5 ani în funcţie de stadiu au fost. 82.3% (stadiu I), 73.5% (stadiul II) şi 48.8% (stadiul III). În studiul nostru am înregistrat o scădere dramatică a supravieţuirii la 42 de luni în stadiul III (24.56%), factorii de prognostic negativ identificaţi de noi regăsindu-se şi în literatură (1,6,11,12). Totuşi trebuie avute în vedere şi alte elemente de prognostic care uneori capătă o importanţă deosebită.

A fost demonstrată existenţa unor noduli neoplazici în mezocolon sau mezorect, ce sunt incluşi în categoria N, deşi nu prezintă aspecte histologice de ganglion limfatic (13). Se pare că aceste metastaze extraganglionare sunt responsabile într-o măsură semnificativă de agravarea prognosticului, în plus acesta fiind influenţat cu atât mai negativ, cu cât diametrul nodulilor este mai mare (13,14). Pe de altă parte este incontestabilă importanţa invaziei ganglionare asupra evoluţiei ulterioare tratamentului chirurgical. Este stabilit că pentru o stadializare corectă este necesară examinarea a minimum 12 ganglioni (2). S-a recurs la diverse metode pentru identificarea cu acurateţe a ganglionilor invadaţi: clearance-ul grăsimii (15,16), tripla secţiune a ganglionului posibil invadat (16,17), tehnici de imunohistochimie (anti-citokeratina 20 şi CC49) (18) sau genetice (reacţia de polimerizare în lanţ pentru identificarea revers-transcriptazei) (19). Preocuparea pentru evidenţierea cu acurateţe a metastazelor ganglionare aparţine şi chirurgilor: disecţia ganglionară imunoghidată prin injectarea preoperatorie de anticorpi monoclonali anti-TAG-72 (o glicoproteină tumorală) marcaţi cu ^{125}I (20) sau injectarea de albastru de metilen în artera hemoroidală superioară după extragerea piesei operatorii (în cancerul rectal) (21). S-a încercat aplicarea conceptului de „ganglion santinelă" şi în cancerul colo-rectal, dar rezultatele au dovedit că acesta nu poate înlocui limfadenectomia clasică (22,23). Alţi autori demonstrează că dimensiunea ganglionilor invadaţi influenţează invers proporţional prognosticul (24). Se pare că şi creşterea densităţii capilarelor limfatice este un element de prognostic negativ (25). Pentru detectarea micrometastazelor circulante, este încă valabilă dozarea preoperatorie a antigenului carcinoembrionar şi urmărirea valorilor sale ulterioare (26), dar identificarea revers-transcriptazei prin reacţia de polimerizare în lanţ este posibilă chiar dacă o singură celulă canceroasă se află în torentul sanguin (27). Unii autori au mers chiar mai departe, demonstrând că tratamentul chirurgical efectuat într-o clinică privată se asociază cu un prognostic mai

bun al cancerului colo-rectal, comparativ cu rezolvarea acestuia într-un serviciu chirurgical public (9,28). Accesul la noile protocoale de terapie adjuvantă constituie de asemenea un factor de ameliorare evidentă a prognosticului.

CONCLUZII

Rezultatele la distanţă după tratamentul chirurgical al adenocarcinomului colo-rectal depind de stadiul neoplaziei, fiind cu atât mai afectate cu cât acesta este mai avansat. Vârsta înaintată, complicaţiile ce impun tratamentul chirurgical de urgenţă, alte aspecte histopatologice ale tumorii (micrometastaze, penetrarea în vase, invazia perinervoasă, gradul de diferenţiere), apariţia recidivei şi neefectuarea terapiei adjuvante atunci când aceasta este indicată constituie factori suplimentari de prognostic negativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery for colorectal cancer : surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients-monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002 ; 26 : 59-66.
2. Sobin LH, Wittekind C (International Union Against Cancer (UICC)) eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2002.
3. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Gudelines 2000 for colon and cancer surgery. National Cancer Institute Expert Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 583-588.
4. MacDonald JS. Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin* 1999 ; 49 : 202-204.
5. Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R, Hermanek P. Adjuvant therapy in patients with colorectal cancer. *Dt Aertztebl* 1999 ; 96 : A698.
6. Platell CF. Review of survival curves for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 (12) : 2070-2075.
7. Yada H, Sawai K, Taniguchi H et al. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J Surg* 1997 ; 21 : 109-115.
8. McArdle CS. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004 ; 91 (5) : 610-617.
9. Renzulli P, Lowy A, Maibach R et al. The influence of the surgeon's and the hospital's caseload on survival and local recurrence after colorectal surgery. *Surgery* 2006 ; 139 (3) : 296-304.
10. Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H et al. Endpoints in adjuvant treatment trials : a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 (13) : 998-1003.
11. McArdle CS. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004 ; 91 (5) : 605-609.
12. Rabenek L, Paszat LF, Li C. Risk factors for obstruction, perforation or emergency admission at presentation in patients with colorectal cancer : a population based study. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 (5) : 1098-1103.
13. Ueno H, Mochizuchi H, Hashiguchi Y et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer : optimal categorization for prognostic staging. Medscape Surgery posted 03/06/2007 *www.medscape.com*
14. Ueno H, Price AB, Wilkinson KH et al. A new prognostic staging system for rectal cancer. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 832-839.
15. Herrera L, Villareal JR. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearance technique. *Dis Colon Rectum* 1992 ; 35 : 783-788.
16. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens : recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002 ; 26 : 384-389.

17. Wilkinson EJ, Hause L. Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 1974 ; 33 : 1269-1274.
18. Greeson JK, Isenhart CE, Rise R et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes B colorectal cancer using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. *Cancer* 1994 ; 73 : 563-569.
19. Mori M, Mimori K, Inoue H et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 3417-3420.
20. Schneebaum S, Troitsa A, Haddad R et al. Immunoguided lymph node dissection in colorectal cancer : a new challenge ?. *World J Surg* 2001 ; 25 : 1495-1499.
21. Märkl B, Kerwel TG, Wagner T, Anthuber M, Arnholdt HM. Methylene blue injection into the rectal artery as a simple method to improve lymph node harvest in rectal cancer. *Mod Pathol* 2007 ; 20 (7) : 797-801.
22. Mulsow J, Winter DC, O'Keane JC et al. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg* 2003 ; 90 : 659-674.
23. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer : results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 624-628.
24. Dhar DK, Yoshimura H, Kinukawa N et al. Metastatic lymph node size and colorectal cancer prognosis. *J Am Coll Surg* 2005 ; 200 (1) : 20-28.
25. Matsumoto K, Nakayama Y, Inoue Y et al. Lymphatic microvessel density is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007 ; 50 (3) : 308-314.
26. Thompson J, Zimmermann W, Osthus-Bugat P et al. Long-range chromosomal mapping of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family cluster. *Genomics* 1992 ; 12 : 171-177.
27. Molnar B, Ladanyi A, Tanko L et al. Circulating tumor cell clusters in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 4080-4086.
28. Morris M, Iacopetta B et al. Comparing survival outcomes for patients with colorectal cancer treated in public and private hospitals. *Med J Aust* 2007 ; 186 (6) : 296-300.

NOUTĂŢI

IDENTIFICAREA „SEMNĂTURII" PROTEOMICE URINARE ÎN LUPUS

Identificarea, pentru diagnosticul de lupus (LES), a unor biomarkeri abordabili constituie o arie de mare interes pentru cercetarea medicală contemporană. În acest studiu a fost utilizată tehnoslogia SELDI-TOF-MS (surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) pentru a realiza un profil proteomic la pacienţii cu nefrită lupică. Au fost analizate datele clinice, biologice şi biopsia renală obţinute de la copii cu LES (n=32). Un lot de 11 copii cu artrită cronică juvenilă idiopatică a fost folosit drept lot de control. SELDI-TOF-MS a fost folosit utilizând Protein Chips cu diferite suprafeţe de cromatografie. Spectrele rezultate au fost analizate cu un software Bio-Rad Biomarker Wizard. A fost găsită o puternică semnătură proteomică pentru nefrita lupică, care cuprinde opt biomarkeri proteici cu un vârf la m/z de 2.7, 22, 23, 44, 56, 79, 100, şi 133 kDa. Intensitatea maximă a acestor biomarkeri a fost semnificativ mai mare la pacienţii cu nefrită lupică comparativ cu lotul de control şi pacienţii cu LES dar fără nefrită. Aceşti biomarkeri au corelat puternic cu activitatea bolii renale şi moderat cu gravitatea leziunii renale. Pentru diagnosticul de nefrită lupică activă biomarkerii trebuie să se regăsească sub curba caracteristică de ?0.90 pentru 22, 23, 44, 79, şi 100 kDa. Astfel, SELDI-TOF-MS a identificat o marcă proteomică urinară ce se asociază puternic cu afectarea renală şi cu activitatea nefritei (Suzuki M, Ross GF, Wiers K et al, Identification of a urinary proteomic signature for lupus nephritis in children, *Pediatr Nephrol* 2007 ; 12 : 2047-2059).

Mihaela Munteanu

IMPACTUL FACTORILOR PROGNOSTICI LEGAŢI DE PACIENT ŞI TUMORĂ ASUPRA SUPRAVIEŢUIRII ÎN CANCERUL TIROIDIAN DIFERENŢIAT NONMEDULAR. UN STUDIU PE 125 CAZURI.

R. Dănilă[1], Ramona Popovici[1], Al. Grigorovici[1], Lidia Ionescu[1], D. Timofte[1], L. Lefter[1], L.V. Boiculesei[3], Maria Cristina Ungureanu[2], Cr. Dragomir[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Clinica Endocrinologie
3 Disciplina de Informatică Medicală

THE IMPACT OF PATIENT AND TUMOR RELATED PROGNOSTIC FACTORS ON SURVIVAL IN NONMEDULLARY DIFFERENTIATED THYROID CANCER. A STUDY ON 125 CASES (Abstract): The aim of the study was to assess the impact of patient - (age) and tumor - related factors (size, extrathyroidal invasion, distant metastasis, multicentricity and lymphnode metastasis) on survival of patients with differentiated thyroid cancer (DTC). **Material and method**: A clinical retrospective study was carried out on a series of 125 patients operated for nonmedullary DTC in the III[rd] Surgical Unit, in the period 1990-2005. The disease specific survival (DS) was calculated using the Kaplan Meyer method and Cox regressional univariate and multivariate analysis was used to assess the impact of prognostic factors on DS. **Results**: The actual DS at 5, 10, and 15 yrs was 81.3%. Clinicopathological factors significant on univariate and multivariate regression were age over 45 yrs (p= .01), tumor size > 4 cm (p= .00), macroscopical extrathyroidal invasion (p= .000) and distant metastasis (p= .000).
Key words: DIFFERENTIATED THYROID CANCER, SURVIVAL, PROGNOSTIC FACTORS

Dacă nu luăm în considerare cancerul ovarian, cancerul tiroidian este cea mai frecventă neoplazie endocrină, cu mortalitatea cea mai mare şi cu un comportament biologic care variază de la cancerul tiroidian ocult, relativ indolent, până la cancerul nediferenţiat, extrem de agresiv şi cu letalitate uniformă (1).

Cancerul tiroidian diferenţiat (CTD) nonmedular - cu originea în celulele foliculare (papilar, folicular şi subtipurile histologice) reprezintă aproximativ 90 % din neoplaziile tiroidiene. Istoria naturală prelungită şi mortalitatea scăzută (în CTD se discută de supravieţuire la 20 ani) fac practic imposibilă realizarea unor studii prospective randomizate care să formuleze un „standard de aur" în tratamentul CTD.

Este încă subiect de dezbatere, în primul rând, amploarea gestului chirurgical - tiroidectomie totală sau „near total" versus intervenţii mai limitate, de tipul lobectomie / lob(istm)ectomie, administrarea de iod radioactiv postoperator şi hormonoterapia supresivă (2). Astfel, dacă pentru cazurile încadrate în grupa de risc înalt, tratamentul standard este reprezentat de tiroidectomie totală (urmată de administrarea de iod radioactiv), atitudinea în faţa cazurilor cu risc scăzut (sau intermediar) este controversată (3). În consecinţă, prin numeroase studii retrospective - într-o metaanaliză recentă,

McNamara identifică 231 articole (4) - s-a încercat stabilirea unor factori de risc şi gruparea acestora în stadializări şi sisteme de scor prognostic, în scopul identificării pacienţilor cu prognostic negativ şi adaptării tratamentului la particularităţile fiecărui caz în parte. Factorii de risc au fost împărţiţi în două categorii: factori legaţi de tumoră - dimensiune, tipul histologic, prezenţa invaziei extratiroidiene, multicentricitatea şi prezenţa metastazelor la distanţă şi factori legaţi de pacient - cel mai important fiind vârsta în momentul diagnosticului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Este realizat un studiu retrospectiv pe un lot de 125 de cazuri de cancer tiroidian diferenţiat (CTD) nonmedular operate în Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi, în intervalul 1990 - 2005, reprezentând 74,4% din totalul afecţiunilor maligne tiroidiene internate în clinică. Au fost analizate datele din foile de observaţie, protocoalele operatorii şi registrele de anatomie patologică. Analiza supravieţuirii în lotul studiat a fost realizată cu informaţiile din baza de date a Serviciului de Evidenţă Informatizată a Populaţiei, perioada de urmărire fiind cuprinsă între 1 - 17 ani de la intervenţia chirurgicală, cu o medie de 46 luni şi o mediană de 39 luni. Au fost calculate curba acturială de supravieţuire generală (SG) şi supravieţuire legată de boală (SB) la 5, 10 şi 15 ani, cu ajutorul metodei Kaplan - Meyer. Analiza univariată şi multivariată a impactului factorilor prognostici menţionaţi asupra SB a fost realizată prin metoda Cox, cu ajutorul programului SPSS 13.0® (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

REZULTATE

Tiroidectomia totală (sau cvasitotală) a fost intervenţia chirurgicală practicată în toate cazurile. La 11 pacienţi (8,8 %) s-a efectuat totalizarea tiroidectomiei ca urmare a diagnosticului de malignitate stabilit de examenul anatomopatologic la parafină, după o intervenţie iniţială cu caracter limitat pentru patologie tiroidiană considerată benignă. Limfadenectomia cervicală electivă (în prezenţa adenopatiilor macroscopice) s-a realizat în 29 cazuri (23,2%), tipul cel mai frecvent fiind limfadenectomia de compartiment central (17 cazuri - 13,6%). În 6 cazuri s-a efectuat curajul ganglionar complet, atât al compartimentului central, cât şi lateral, de aceeaşi parte cu tumora.

Din numărul total de 21 decese, 15 (reprezentând 71,4%) au fost cauzate de boală, prin metastaze la distanţă în 4 cazuri, iar în 11 cazuri prin evoluţia locală, incontrolabilă a bolii. Supravieţuirea legată de boală la 5, 10 şi 15 ani a fost constantă, şi anume

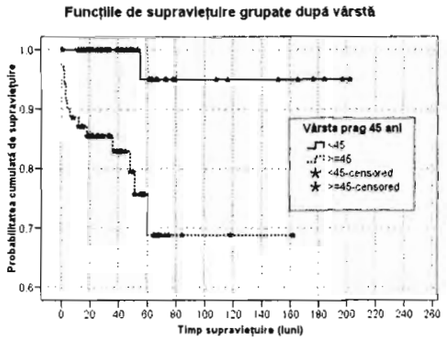


Fig. 1. Corelaţia supravieţuire-vârstă (prag 45 ani)

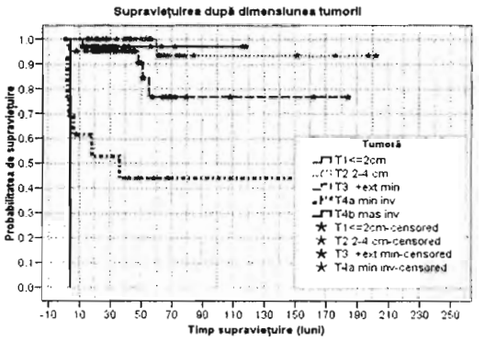


Fig. 2. Corelaţia supravieţuire - dimensiunea tumorii

81,3%. Din analiza caracterelor lotului se verifică preponderenţa clasică a sexului feminin, caracteristică patologiei tiroidiene în ansamblu, în lotul studiat femeile reprezentând un procent de 84%. Distribuţia pe grupe de vârstă arată o frecvenţă maximă a cazurilor în decada de mijloc, urmată de decada a 3-a. S-a constatat că SB este semnificativ mai redusă la pacienţii peste 45 ani (p = 0,01) (fig. 1).

De asemenea, sexul masculin este un factor prognostic negativ pentru supravieţuire, dar cu semnificaţie statistică redusă (p = 0,08).

Corelaţia supravieţuire - dimensiunea tumorii (conform stadializării TNM 2002) aduce date previzibile - bolnavii cu T1 şi T2 au o supravieţuire estimată de 97%, respectiv 93,3%, în timp ce singurul pacient din categoria T4b decedează la 4 luni postoperator (fig. 2).

Dimensiunea tumorii peste 4 cm este un factor prognostic cu impact puternic asupra supravieţuirii (p = .000) (fig. 3).

Prezenţa extensiei extracapsulare este un factor important de prognostic negativ asupra supravieţuirii (p = .000) (fig. 4).

Prezenţa adenopatiilor este semnificativ statistic asociată cu o supravieţuire redusă (p = 0,033) (fig. 5).

În lotul studiat, tipul histologic papilar are un impact negativ asupra supravieţurii, dar semnificaţia statistică nu este puternică (p = 0,98) (fig. 6).

Multicentricitatea are un impact negativ asupra supravieţuirii, dar semnificaţia statistică este la limită (p = 0,059) (fig. 7).

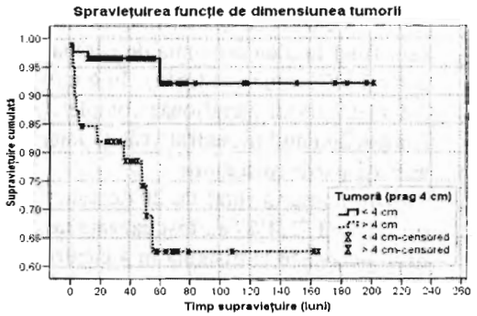


Fig. 3. Corelaţia supravieţuire - dimensiunea tumorii (prag 4 cm)

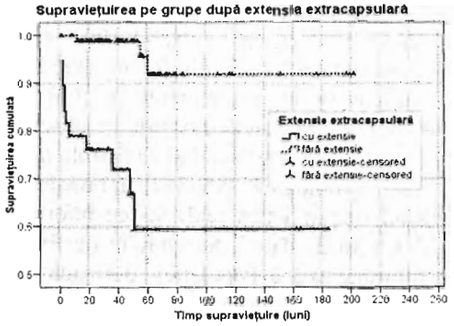


Fig. 4. Corelaţia supravieţuire - prezenţa extensiei extracapsulare

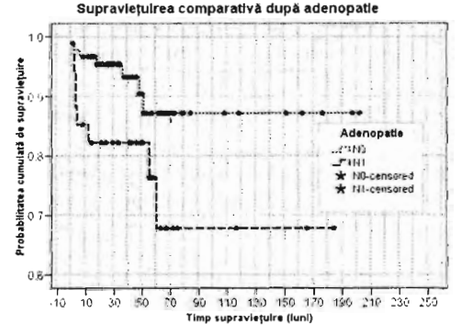


Fig. 5. Corelaţia supravieţuire - prezenţa adenopatii neoplazice

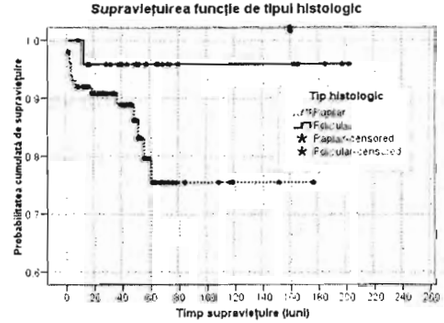


Fig. 6. Corelaţia supravieţuire - tip histologic

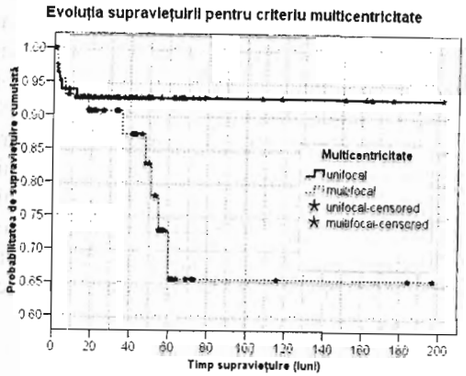


Fig. 7. Corelaţia supravieţuire - multicentricitatea tumorii

DISCUŢII

De la prima menţionare (Craver, 1925), vârsta a fost identificată ca un factor predictiv important de către numeroşi autori care au observat că pacienţii tineri au un prognostic mai bun (5,6,7). Pragul de vârstă de 45 ani a fost stabilit iniţial de studiul Memorial Sloan Kettering Cancer Institute, iar ulterior a intrat şi în clasificarea TNM, făcând din CTD singura neoplazie în care vârsta face parte din clasificarea TNM (5, 8). Deşi s-a crezut iniţial că vârsta tumorii este mai importantă decât cea a pacientului, nu există dovezi biologice în acest sens, aşa cum nu s-a dovedit că agresivitatea CTD creşte în timp. În lotul nostru, analiza univariată a arătat că vârsta peste 45 de ani are un impact prognostic semnificativ asupra supravieţuirii (p = 0,01).

Deşi s-a constatat că femeile au o supravieţuire mai bună decât bărbaţii, sexul este un factor prognostic cu semnificaţie redusă, iar în regresia multivariată împreună cu vârsta, fără semnificaţie statistică independentă.

Dimensiunea tumorii peste 4 cm şi extensia extratiroidiană evidentă macroscopic sunt considerate de studiile clinice largi ca factori independenţi de prognostic negativ (9,10,11,12). Prezenţa metastazelor la distanţă în momentul diagnosticului este, atât în analizele univariate cât şi în cele multivariate, un factor de prognostic sumbru (13). Aceste constatări rezultă şi din analiza cazurilor noastre - atât tumorile peste 4 cm (p = .000) cât şi prezenţa extensiei extratiroidiene (p = 0,033) au fost corelate semnificativ statistic cu supravieţuirea. Toţi cei patru pacienţi cu MTS la distanţă în momentul diagnosticului au decedat până la un interval de 12 luni de la diagnostic, deci nu este nevoie de o analiză statistică pentru a sublinia impactul fatal al MTS.

Semnificaţia biologică a adenopatiilor cervicale în CTD este discutabilă, reflectat de faptul că în clasificarea AJCC (American Joint Committee on Cancer) statusul ganglionar nu este relevant la pacienţii sub 45 de ani (8). Mai mult, prezenţa metastazelor ganglionare a fost eronat considerata chiar un factor de prognostic pozitiv, fiind de fapt rezultatul impactului favorabil pe care vârsta tânara îl are asupra evoluţiei CTD, invazia limfatica fiind mai frecventa la pacienţii tineri (14). Din punct de vedere al impactului asupra supravieţuirii, în analizele univariate invazia ganglionara este un factor prognostic de semnificaţie redusa, în comparaţie cu vârsta, dimensiunea şi gradientul histologic al tumorii primare (14, 15,16). Aceeaşi autori constata, în analizele multivariate, ca prognosticul cazurilor de cancer papilar slab diferenţiat este semnificativ afectat de prezenţa metastazelor ganglionare, faţa de cei cu tumori bine diferenţiate (supravieţuire la 10 ani N0 = 100% vs N1 = 50%). Într-un studiu pe 1076 pacienţi, Mazzaferri constata ca invazia ganglionară în ansamblu nu este un factor prognostic semnificativ statistic pentru recidiva (28% în N0 faţa de 32% în N1) şi supravieţuire, dar după gruparea adenopatiilor pe compartimente, cele din compartimentele controlateral şi mediastinal au fost asociate cu o evoluţie nefavorabila (2). În lotul studiat, prezenţa adenopatiilor este un fac-

tor de prognostic negativ în analiza univariată (p = 0.033), dar nu şi în regresia multivariată. Semnificaţia prognostică a tipului histologic este controversată. În clasificarea Lahey Clinic şi Memorial Sloan Kettering se sugerează că tipul papilar (CTP) are un prognostic mai bun decât cel folicular (CTP), iar în majoritatea studiilor se acceptă că tipul oncocitar are un impact negativ asupra supravieţuirii (3,5,6,7). În statistica noastră, pacienţii cu CTF au avut o supravieţuire mai bună decât cei cu CTP (96%, respectiv 86%), dar diferenţa nu este statistic semnificativă (p = 0,098). De asemenea, nu am observat o agresivitate biologică crescută a carcinomului cu celule Hurthle.

Multicentricitatea este raportată cu o incidenţă între 17 - 37% (14,15), dar semnificaţia sa biologică este controversată, deoarece recidiva în lobul restant (după hemitiroidectomie) este de numai 4,6 - 8% (16,17,18). Este o altă caracteristică care diferenţiază CTD de alte neoplazii - semnificaţia clinică minimă a multicentricităţii. În lotul studiat, în analiza univariată, multicentricitatea are un impact negativ asupra supravieţuirii, dar semnificaţia statistică este slabă (p = 0,059).

CONCLUZIE

Vârsta peste 45 ani, dimensiunea tumorii peste 4 cm, extensia extratiroidiană şi mai ales prezenţa metastazelor la distanţă, sunt factori de risc de prognostic negativ, semnificativi statistic în analiza uni- şi multivariată.

BIBLIOGRAFIE

1. Robbins J, Merino MJ, Boice JD, Ron E, Ain KB, Alexander HR, Norton JA, Reynolds J. Thyroid cancer : a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 2.
2. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 (4) : 1447-1463.
3. Shaha AR. Thyroid cancer : Extent of thyroidectomy. *Cancer Control* 2000 ; 7 (3) : 240-245.
4. Witt RL, McNamara AM. Prognostic factors in mortality and morbidity in patients with differentiated thyroid cancer. *Ear Nose Throat J* 2002 ; 81 (12) : 856-863.
5. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surg* 1994 ; 116 : 1036-1041.
6. Cady B, Rossi R, Silverman M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surg* 1985 ; 98 : 1171-1178.
7. Crile GJ, Hazard JB. Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1953 ; 138 : 33-38.
8. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia : Lippincott - Raven, 1997.
9. Cunningham MP, Duda RB, Recant W, Chmiel JS, Sylvester JA, Fremgen A. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1990 ; 160 : 344-347.
10. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992 ; 164 : 658-661.
11. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Werber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979 ; 43 : 810-820.
12. Hay ID, Taylor WF, McConahey WM. A prognostic score for predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol* 1986 ; 119 (Suppl) : 1-15.
13. Loree TR. Therapeutic implications of prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Sem Surg Oncol* 1995 ; 11 : 246-255.
14. Baker RR, Hyland J. Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1985 ; 161 : 546-550.

15. Shaha AR. Thyroid cancer : Extent of thyroidectomy. *Cancer Control* 2000 ; 7 (3) : 240-245.
16. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system is a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surg* 1993 ; 114 : 1050-1058.
17. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surg* 1988 ; 104 : 947 - 953.
18. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic Proceedings* 1986 ; 61 : 978 - 996.
19. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg* 1992 ; 164 : 671-676.
20. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972 ; 124 : 468-472.
21. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well - differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 2165.

NOUTĂŢI

AMELIORAREA SFATULUI GENETIC LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR EREDITAR

Cancerul mamar reprezintă aproximativ 27% dintre cazurile de cancer nou identificate la femei şi determină circa 17,5 % din decesele prin cancer la sexul feminin. Cancerele mamare ereditare sunt determinate de mutaţia a două gene : BRCA1 şi BRCA2. În cazul unei mutaţii a genei BRCA1, riscul purtătorului de face o formă de cancer este de 65-87%, în timp ce mutaţia genei BRCA2 se asociază cu un risc de 45-84%. În aceste condiţii, acordarea cât mai precoce a sfatului genetic, poate asigura o scădere a morbidităţii şi mortalităţii prin sfat genetic, datorită implementării unor metode de diagnostic precoce la femeile cu risc crescut. Gregory et al. discută în acest articol beneficiile modificării acordării sfatului genetic în familiile cu cancer mamar. În Marea Britanie, în mod uzual, în momentul depistării clinice a unui cancer mamar, întâi se făcea tratamentul afecţiunii şi de abia apoi se indica pacientei un consult genetic, prin care să fie stabilit tipul de cancer (ereditar sau non-ereditar) şi estimat riscul de recurenţă al maladiei la alte persoane din familie. Noul protocol propus de autori, prevede înmânarea pacientei, încă din momentul diagnosticului, a unui formular pe baza căruia aceats poate realiza ea însăşi un istoric familial al afecţiunii, iar acest formular este ulterior transmis către un serviciu de genetică medicală. Astfel, în momentul efectuării consultului genetic, geneticianul este deja în posesia unui istoric familial, pe baza căruia poate estima riscul altor membri ai familiei, ceea ce permite îndrumarea persoanelor cu risc către un serviciu de radiologie pentru efectuarea unei mamografii. Comparând cele două sisteme de evaluare genetică autorii au găsit că cel de-al doilea sistem are avantajul că permite estimarea riscului mult mai corect şi în plus micşorează perioada de timp dintre depistarea cazului primar şi identificarea cazurilor secundare de boală în familiile cu cancer mamar. În plus, acest sistem permite şi economii, costul per caz reducându-se de la 104Ł la91,68Ł. Pe baza acestor considerente, autorii propun adoptarea acestui nou protocol în toate serviciile de oncologie din Marea Britanie (Gregory H, Wordsworth S, Gibbons B, Wilson B, Haites N. Risk estimation for familial breats cancer : improving the system of counselling. *Eur J Hum Genet* 2007 ; 15 : 1139-1144).

E.V. Gorduza

IMPORTANŢA CURBEI PRESIONALE NICTEMERALE ÎN EVALUAREA PACIENTULUI GLAUCOMATOS

C. Constantin[1], D. Costin[2]
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Treime" Iaşi
1 Clinica II Oftalmologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Oftalmologie

THE IMPORTANCE OF DIURNAL PRESSIONAL CURVE IN GLAUCOMA PATIENT EVALUATION (Abstract): The assessment of intraocular pressure diurnal curve is not a routine examination. In some situations it might be useful. Determining real intraocular pressure peaks during the nychtemere can orient the diagnosis to better estimate medication efficiency. **Material and method**: We selected for this study 27 normal patients (52 eyes) and 29 glaucomatous patients (56 eyes). We chose to determine intraocular pressure every three hours, excluding the 3 a.m. in the night determination, thus obtaining a 7 values curve. **Results**: We compared the data obtained with 5 values curve, excluding the 6 a.m. and 12 p.m. determinations. Analyzing data we observed that there was no statistical difference between pressure averages measured either 7 times or 5 times during the nychtemere. In a small amount of cases, 4 eyes in the normal patients group and 3 eyes in the glaucomatous patients group, important data are excluded by the 5 values nictemeral curve. **Conclusion**: We believe that a 5 determinations pressure curve is sufficient enough to estimate correctly a glaucomatous patient regarding his intraocular pressure regimen. **Key words**: GLAUCOMA, INTRAOCULAR PRESSURE, NICTEMERAL CURVE

Precizarea diagnosticului şi stadializarea glaucomului comportă coroborarea datelor obţinute nu numai prin măsurarea presiunii intraoculare (Pio) dar şi prin aprecierea modificărilor la nivelul capului nervului optic şi ale câmpului vizual (1). Prelevarea curbei presionale nictemerale, atât înaintea începerii tratamentului cât şi la pacientul aflat sub medicaţie, oferă o serie de date care pot fi utile în aprecierea conduitei terapeutice ulterioare. În principiu o curbă presională oferă în esenţă următoarele informaţii: valoarea presională maximă, valoarea presională minimă (şi, în consecinţă, variaţia presională în cursul nictemerului - Δ nictemeral), momentele orare la care sunt atinse aceste valori (de unde posibilitatea de a adapta şi aprecia oportunitatea administrării unui anumit tip de medicaţie hipotensoare), iar la pacientul glaucomatos sub tratament informează despre degajarea presională, eventuala prezenţă a unor peek-uri presionale neacoperite de medicaţie permiţând reevaluarea terapeutică.

Utilitatea efectuării curbei presionale nictemerale apare, eventual când, la un pacient nou depistat, alegem medicaţia pe care o vom recomanda, ştiut fiind că efectul presor al unor medicamente hipotensoare poate varia în cursul nictemerului (2). De aceea, alegerea medicaţiei presupus optime urmăreşte să acopere vârful (vârfurile) presional (presionale). La pacientul glaucomatos sub tratament curba nictemerală poate releva

prezenţa unor valori presionale în cursul nictemerului mai mari decât presiunea ţintă propusă şi, ca urmare, determină schimbarea atitudinii terapeutice.

O curbă presională suficient de completă ar fi cea cu valori prelevate la 2 sau 3 ore (3,4). Necesitatea prelevării unor valori presionale în timpul nopţii impune spitalizarea pacientului, scoaterea lui din ritmul de viaţă obişnuit, perturbarea ciclului somn-veghe (5). Am optat pentru o variantă care să acopere orele din cursul regimului obişnuit de viaţă cu determinarea presiunii oculare din trei în trei ore exceptând ora 3 a nopţii (în total şapte determinări), şi am comparat datele cu cele obţinute prin excluderea determinărilor de la 6 dimineaţa şi de la ora 24 (în total cinci determinări), în acest fel acoperind programul obişnuit de activitate şi de lucru atât al medicului cât şi al pacientului, această curbă cu cinci determinări fiind perfect fezabilă, necesitând doar o mică schimbare a programului pacientului.

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul lucrării este de a analiza comparativ calitatea informaţiilor obţinute prin prelevarea curbei presionale nictemerale din trei în trei ore în cursul nictemerului utilizând 7 determinări (am eliminat determinarea de la ora 3 noaptea din raţiuni practice şi de eficienţă) sau 5 determinări (excluzând din curba cu 7 determinări măsurătorile efectuate la orele 6 dimineaţa şi la orele 24).

Raţiunea de a limita numărul de prelevări ale presiunii intraoculare la 5 a fost aceea de a suprapune perioada de examinare (orele 9 - 21) pe un program relativ normal de activitate dar fără a reduce drastic valoarea informaţiilor oferite de acea curbă presională.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat curbele presionale obţinute de la 27 pacienţi normali (52 de ochi) şi de la 29 pacienţi glaucomatoşi (56 de ochi). Pacienţii glaucomatoşi au fost selectaţi randomizat la prima internare când s-a efectuat examenul oftalmologic complet şi s-a stabilit diagnosticul. Pacienţii normali au efectuat curba presională cu ocazia unor

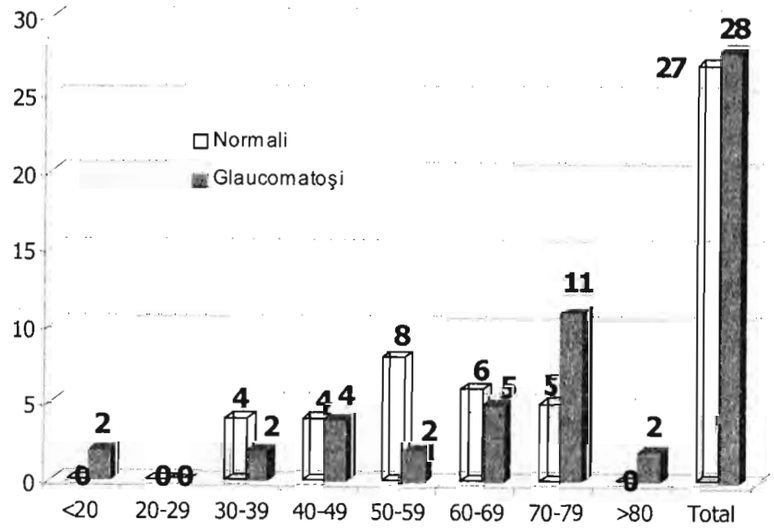


Fig. 1. Repartiţia pacienţilor pe grupe de vârstă

internări pentru alte afecţiuni oftalmologice care au exclus complet glaucomul.

În grupul de pacienţi normali au fost 20 femei şi 7 bărbaţi cu vârste cuprinse între 30 şi 75 de ani; în grupul de pacienţi glaucomatoşi au fost 23 de femei şi 6 bărbaţi cu vârste cuprinse între 16 şi 84 ani. Repartiţia pe grupe de vârste este prezentată în fig. 1.

Am deteminat prin tonometrie Goldmann presiunea intraoculară din trei în trei ore la fiecare pacient (orele 9, 12, 15, 18, 21, 24 şi 6 dimineaţa) obţinând astfel 7 determinări pe 24 de ore, aceasta reprezentând curba nictemerală cu 7 determinări. Am comparat aceste date cu o curbă de cinci determinări obţinută prin excluderea determinărilor de la orele 6 şi 24.

Analiza statistică a fost efectuată prin testul t.

Datele obţinute prin prelevările presiunii intraoculare la cele două grupe de pacienţi sunt centralizate în tabelul I pentru pacienţii normali şi în tabelul II pentru cei glaucomatoşi .

Pornind de la clasificarea lui Katavisto (6), dar urmărind şi alte studii mai noi (7,8), am clasificat tipurile de curbă nictemerală astfel:

1. Tipul matinal cu maximul la orele 6–9.
2. Tipul diurn cu maximul la orele 12–15.
3. Tipul vesperal cu maximul la orele 18–21.
4. Tipul nocturn cu maximul la orele 24.
5. Tipul bifazic cu două maxime de valori identice la ore diferite ale nictemerului.
6. Tipul plat cu oscilaţii minime în cursul nictemerului.

REZULTATE

Datele demografice generale precum şi valorile presionale intraoculare obţinute prin tonometrizare în cursul efectuării curbei nictemerale sunt centralizate în tabelul I pentru pacienţii normali şi în tabelul II pentru pacienţii glaucomatoşi.

Clasificarea pe tipuri de curbe pentru fiecare grup de pacienţi şi în funcţie de numărul de determinări este reprezentată în fig. 2.

Tipurile de curbă obţinute au fost (coloanele 4 şi 5 din fiecare tabel):

În grupul de pacienţi normali la evaluarea cu şapte determinări: tip matinal – 20; tip diurn – 11; tip vesperal – 5; tip nocturn – 3; tip bifazic – 11; tip plat – 2.

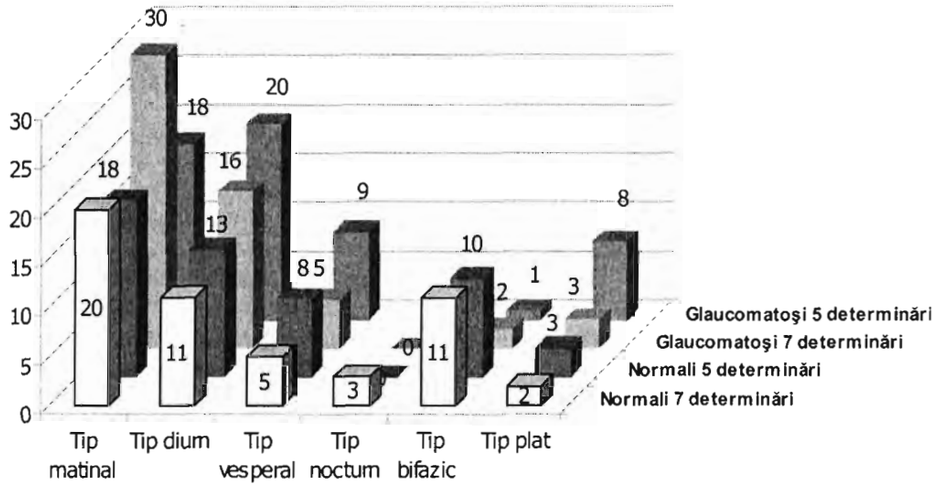


Fig. 2. Tipuri de curbă presională nictemerală

TABELUL I

Pacienţi normali

				Curbă presională 7 determinări													Curbă presională 5 determinări											
	Varsta	Sex	Tip curbă 7 determinări	Tip curba 5 determinări	ORA	9	12	15	18	21	24	6	Media	ds	Max	Mindif	ORA	9	12	15	18	21	Media	ds	Max	Mindif	p	Diferenta mediilor
1	55F		1	1OD		17	15	16	14	11	13		1314,1429	2,0354	17	11	6OD		17	15	16	14	11	14,6	2,302	17	11	6	0,723590740	4,571428571
			1	1OS		17	16	16	15	11	13		1314,4286	2,1492	17	11	6OS		17	16	16	15	11	15	2,345	17	11	6	0,670914596	0,571428571
2	66F		1	1OD		22	16	19	20	20	20		1719,1429	2,0354	22	16	6OD		22	16	19	20	20	19,4	2,191	22	16	6	0,838474669	0,257142857
			1	1OS		23	17	18	18	18	18		1618,2857	2,2147	23	16	7OS		23	17	18	18	18	18,8	2,387	23	17	6	0,708786774	0,514285714
3	57M		4	3OD		17	16	17	19	17	20		1817,7143	1,3801	20	16	4OD		17	16	17	19	17	17,2	1,095	19	16	3	0,506218081	-0,514285714
			4	3OS		15	17	14	19	15	22		1917,2857	2,8702	22	14	8OS		15	17	14	19	15	16	2	19	14	5	0,410759452	-1,285714286
4	39F		2	2OD		21	20	23	22	17	19		1719,8571	2,3401	23	17	6OD		21	20	23	22	17	20,6	2,302	23	17	6	0,597260305	0,742857143
			5	5OS		20	19	21	21	17	18		17	19	1,7321	21	17	4OS		20	19	21	21	17	19,6	1,673	21	17	4	0,56207467	0,6
5	30F		5	5OD		20	19	20	17	19	14		1617,8571	2,2678	20	14	6OD		20	19	20	17	19	19	1,225	20	17	3	0,33328264	1,142857143
			1	1OS		19	15	18	15	16	13		1515,8571	2,0354	19	13	6OS		19	15	18	15	16	16,6	1,817	19	15	4	0,530136460	0,742857143
6	53M		2	2OD		13	17	21	18	18	15		1817,1429	2,5448	21	13	8OD		13	17	21	18	18	17,4	2,881	21	13	8	0,873036363	0,257142857
			3	3OS		17	16	17	16	19	15		1616,5714	1,2724	19	15	4OS		17	16	17	16	19	17	1,225	19	16	3	0,572238999	0,428571429
7	34F		1	1OD		19	18	17	15	17	13		1716,5714	1,9881	19	13	6OD		19	18	17	15	17	17,2	1,483	19	15	4	0,564846867	0,628571429
			1	1OS		18	16	16	14	16	14		1715,8571	1,4639	18	14	4OS		18	16	16	14	16	16	1,414	18	14	4	0,869216505	0,142857143
8	56F		1	1OD		21	19	19	18	16	18		1818,4286	1,5119	21	16	5OD		21	19	19	18	16	18,6	1,817	21	16	5	0,861927118	0,171428571
			6	6OS		19	19	19	18	16	17		17	18	1,215	19	16	3OS		19	19	19	18	16	18,2	1,304	19	16	3	0,649851848	0,2
9	71F		1	1OD		16	12	13	15	14	14		1514,1429	1,3452	16	12	4OD		16	12	13	15	14	14	1,581	16	12	4	0,869216505	-0,142857143
			1	1OS		16	13	14	14	15	14		1514,4286	0,9759	16	13	3OS		16	13	14	14	15	14,4	1,14	16	13	3	0,963666718	-0,028571143
10	51F		1	1OD		20	17	18	18	16	18		2218,4286	1,9881	22	16	6OD		20	17	18	18	16	17,8	1,483	20	16	4	0,564846867	-0,628571143
			1	1OS		18	16	18	17	16	17		2017,4286	1,3973	20	16	4OS		18	16	18	17	16	17	1	18	16	2	0,572238999	-0,428571143
11	60M		2	2OD		22	24	19	19	20	21		2120,8571	1,7728	24	19	5OD		22	24	19	19	20	20,8	2,168	24	19	5	0,960881613	-0,057142857
			2	2OS		23	24	20	19	21	22		2021,2857	1,7995	24	19	5OS		23	24	20	19	21	21,4	2,074	24	19	5	0,920786584	0,114285714
12	70F		1	2OD		16	17	14	15	15	18		1916,2857	1,7995	19	14	5OD		16	17	14	15	15	15,4	1,14	17	14	3	0,35784148	-0,885714286
			1	1OS		17	15	15	16	16	16		1816,1429	1,069	18	15	3OS		17	15	15	16	16	15,8	0,837	17	15	2	0,564521513	-0,342857143
13	53M		5	5OD		21	22	20	18	22	18		2020,1429	1,6762	22	18	4OD		21	22	20	18	22	20,6	1,673	22	18	4	0,651135181	0,457142857
			5	5OS		22	20	19	17	19	18		1919,1429	1,5736	22	17	5OS		22	20	19	17	19	19,4	1,817	22	17	5	0,798505856	0,257142857
14	67F		1	1OD		20	18	19	16	18	18		1818,1429	1,215	20	16	4OD		20	18	19	16	18	18,2	1,483	20	16	4	0,942902577	0,057142857
			1	1OS		21	18	19	16	18	16	18	18	1,7321	21	16	5OS		21	18	19	16	18	18,4	1,817	21	16	5	0,707046313	0,4
15	58F			OD									#DIV/0!	#DIV/0!	0	0	0OD							#DIV/0!	#####	0	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!
			2	2OS		20	22	20	19	15	16		1918,7143	2,43	22	15	7OS		20	22	20	19	15	19,2	2,588	22	15	7	0,746355655	0,485714286
16	75M		5	5OD		19	21	15	21	20	21		2019,5714	2,1492	21	15	6OD		19	21	15	21	20	19,2	2,49	21	15	6	0,787564196	-0,371428571
			6	6OS		13	13	14	13	14	13		1613,7143	1,1127	16	13	3OS		13	13	14	13	14	13,4	0,548	14	13	1	0,576159332	-0,314285714
17	55F		2	2OD		15	16	14	13	13	13		1614,2857	1,3801	16	13	3OD		15	16	14	13	13	14,2	1,304	16	13	3	0,915805052	-0,085714286
			2	2OS		17	18	15	15	14	14		1615,5714	1,5119	18	14	4OS		17	18	15	15	14	15,8	1,643	18	14	4	0,808160217	0,228571429
18	47F		5	5OD		17	15	17	17	13	14		1415,2857	1,7043	17	13	4OD		17	15	17	17	13	15,8	1,789	17	13	4	0,624384862	0,514285714
			5	5OS		15	15	17	16	11	13		1414,4286	1,9881	17	11	6OS		15	15	17	16	11	14,8	2,28	17	11	6	0,769835144	0,371428571
19	47F		4	1OD		20	17	17	17	18	22		2118,8571	2,1157	22	17	5OD		20	17	17	17	18	17,8	1,304	20	17	3	0,348277758	-1,057142857
			1	1OS		20	17	17	18	17	19		1918,1429	1,215	20	17	3OS		20	17	17	18	17	17,8	1,304	20	17	3	0,649851848	-0,342857143
20	42F		5	5OD		20	16	19	18	20	20		1618,4286	1,8127	20	16	4OD		20	16	19	18	20	18,6	1,673	20	16	4	0,871072283	0,171428571
			5	3OS		18	16	18	19	20	20		1818,4286	1,3973	20	16	4OS		18	16	18	19	20	18,2	1,483	20	16	4	0,790748522	-0,228571143
21	64M			OD									#DIV/0!	#DIV/0!	0	0	0OD							#DIV/0!	#####	0	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!
			2	2OS		17	18	21	16	15	15		1516,7143	2,2147	21	15	6OS		17	18	21	16	15	17,4	2,302	21	15	6	0,614069156	0,685714286
22	67F		2	2OD		21	21	22	21	18	16		2019,8571	2,1157	22	16	6OD		21	21	22	21	18	20,6	1,517	22	18	4	0,519180790	0,742857143
			2	2OS		21	19	22	21	18	15		1919,2857	2,3604	22	15	7OS		21	19	22	21	18	20,2	1,643	22	18	4	0,474886613	0,914285714
23	60F		1	5OD		20	19	17	20	20	23		2420,4286	2,3705	24	17	7OD		20	19	17	20	20	19,2	1,304	20	17	3	0,32176576	-1,228571429
			5	1OS		20	16	17	18	19	21		2118,8571	1,9518	21	16	5OS		20	16	17	18	19	18	1,581	20	16	4	0,438123866	-0,857142857
24	42F		1	6OD		15	15	15	14	13	13		1614,4286	1,1339	16	13	3OD		15	15	15	14	13	14,4	0,894	15	13	2	0,963666718	-0,028571143
			5	5OS		16	15	16	14	15	12		1614,8571	1,4639	16	12	4OS		16	15	16	14	15	15,2	0,837	16	14	2	0,649851848	0,342857143
25	72F		3	3OD		17	16	15	16	19	17		1716,7143	1,2536	19	15	4OD		17	16	15	16	19	16,6	1,517	19	15	4	0,889128135	-0,114285714
			3	3OS		17	17	15	18	19	17		1817,2857	1,2536	19	15	4OS		17	17	15	18	19	17,2	1,483	19	15	4	0,915805052	-0,085714286
26	37F		3	3OD		20	21	22	23	20	19		1820,4286	1,7182	23	18	5OD		20	21	22	23	20	21,2	1,304	23	20	3	0,419761390	0,771428571
			3	3OS		20	22	22	23	20	19		1820,5714	1,8127	23	18	5OS		20	22	22	23	20	21,4	1,342	23	20	3	0,408596549	0,828571429
27	75M		1	2OD		15	15	18	18	15	16		1916,5714	1,7182	19	15	4OD		15	15	18	18	15	16,2	1,643	18	15	3	0,715020319	-0,371428571
			2	2OS		18	17	20	19	19	16	17	18	1,4142	20	16	4OS		18	17	20	19	19	18,6	1,14	20	17	3	0,452713326	0,6

În grupul de pacienţi normali la evaluarea cu cinci determinări: tip matinal – 18; tip diurn – 13; tip vesperal – 8; tip nocturn – 0; tip bifazic – 10; tip plat – 3.

Am constatat apoi că nu există diferenţă statistic semnificativă între mediile valorilor presionale obţinute fie prin şapte fie prin cinci determinări atât în grupul de pacienţi normali cât şi în grupul de pacienţi glaucomatoşi fără tratament. (Valoarea p obţinută prin t-test, penultimele coloane din tabelul I şi tabelul II)

Concordanţa între cele două tipuri de evaluări în grupul de pacienţi normali a fost de 83%. Prin concordanţă se înţelege că între cele două serii de examinări curbele au rămas de acelaşi tip şi nu s-au pierdut informaţii legate de maximul presional şi de momentul apariţiei acestuia în timpul nictemerului.

Pentru pacienţii cu glaucom netrataţi situaţia tipurilor de curbă a fost următoarea:

În grupul de pacienţi glaucomatoşi la evaluarea cu şapte determinări: tip matinal – 30; tip diurn – 16; tip vesperal – 5; tip nocturn – 0; tip bifazic – 2; tip plat – 3.

În grupul de pacienţi glaucomatoşi la evaluarea cu cinci determinări: tip matinal – 18; tip diurn – 20; tip vesperal – 9; tip nocturn – 0; tip bifazic – 1; tip plat – 8.

TABELUL II

Pacienţi glaucomatoşi

	Varsta	Sex	Tip curbă 7 determinari	Tip curba 5 determinari	ORA	Curba presionala 7 determinari 9	12	15	18	21	24	6	Media	ds	Max	Min	dif	ORA	Curba presionala 5 determinari 9	12	15	18	21	Media	ds	Max	Min	dif	p	Diferenţa mediilor
1	75F		1	1	OD	26	26	25	24	22	22	24	24,1429	1,6762	26	22	4	OD	26	26	25	24	22	24,6	1,6733	26	22	4	0,651135	0,457143
			1	1	OS	21	21	17	18	17	16	21	18,7143	2,2147	21	16	5	OS	21	21	17	18	17	18,8	2,0494	21	17	4	0,947061	0,085714
2	65F		1	2	OD	26	27	23	26	24	21	30	25,2857	2,9277	30	21	9	OD	26	27	23	26	24	25,2	1,6432	27	23	4	0,954362	-0,08571
			1	2	OS	22	23	20	20	21	17	24	21	2,3094	24	17	7	OS	22	23	20	20	21	21,2	1,3038	23	20	3	0,865794	0,2
3	48F		1	1	OD	23	22	22	19	16	16	19	19,5714	2,8785	23	16	7	OD	22	22	22	19	16	20,4	2,881	23	16	7	0,633732	0,828571
			1	1	OS	22	20	20	17	14	14	19	18	3,1091	22	14	8	OS	22	20	20	17	14	18,6	3,1305	22	14	8	0,749184	0,6
4	53F		1	1	OD	30	30	24	26	28	22	29	27	3,1091	30	22	8	OD	30	30	24	26	28	27,6	2,6077	30	24	6	0,732831	0,6
			1	1	OS	28	28	22	24	25	20	28	25	3,2146	28	20	8	OS	28	28	22	24	25	25,4	2,6077	28	22	6	0,823689	0,4
5	71F		1	1	OD	28	18	17	19	15	17	24	19,7143	4,6085	28	15	13	OD	28	18	17	19	15	19,4	5,0299	28	15	13	0,912843	-0,31429
			1	1	OS	29	18	16	21	16	19	22	20,1429	4,5251	29	16	13	OS	29	18	16	21	16	20	5,4314	29	16	13	0,96133	-0,14286
6	47F		2	2	OD	28	30	23	22	24	23	26	25,1429	2,9681	30	22	8	OD	28	30	23	22	24	25,4	3,4351	30	22	8	0,892338	0,257143
			2	2	OS	26	28	24	24	22	25	27	25,1429	2,0354	28	22	6	OS	26	28	24	24	22	24,8	2,2804	28	22	6	0,789637	-0,34286
7	79F		3	3	OD	18	17	23	35	32	22	22	24,1429	6,8173	35	17	18	OD	18	17	23	35	32	25	8,1548	35	17	18	0,846772	0,857143
			3	3	OS	34	28	44	65	42	30	38	40,1429	12,442	65	28	37	OS	34	28	44	65	42	42,6	14,064	65	28	37	0,75558	2,457143
8	67F		2	2	OD	20	23	22	15	15	18	20	19	3,1623	23	15	8	OD	20	23	22	15	15	19	3,8079	23	15	8	1	0
			3	3	OS	20	23	22	24	18	19	22	21,1429	2,1931	24	18	6	OS	20	23	22	24	18	21,4	2,4083	24	18	6	0,851222	0,257143
9	80M		1	2	OD	20	27	24	26	25	23	30	25	3,1623	30	20	10	OD	20	27	24	26	25	24,4	2,7019	27	20	7	0,738632	-0,6
			1	3	OS	32	37	40	41	39	33	46	38,2857	4,8206	46	32	14	OS	32	37	40	41	39	37,8	3,5637	41	32	9	0,852966	-0,48571
10	66F		2	2	OD	25	26	24	23	23	21	22	23,4286	1,7182	26	21	5	OD	25	26	24	23	23	24,2	1,3038	26	23	3	0,419761	0,771429
			2	2	OS	26	27	24	22	23	22	24	24	1,9149	27	22	5	OS	26	27	24	22	23	24,4	2,0736	27	22	5	0,737217	0,4
11	70M				OD	19	20	19	17	15	16	19	17,8571	1,8645	20	15	5	OD	19	20	19	17	15	18	2	20	15	5	0,901394	0,142857
			1	1	OS	36	30	33	28	24	25	28	29,1429	4,2594	36	24	12	OS	36	30	33	28	24	30,2	4,6043	36	24	12	0,890266	1,057143
12	51F		5	2	OD	25	25	27	25	24	23	27	25,1429	1,4639	27	23	4	OD	25	25	27	25	24	25,2	1,0954	27	24	3	0,942903	0,057143
			2	2	OS	22	25	23	23	22	22	24	23	1,1547	25	22	3	OS	22	25	23	23	22	23	1,2247	25	22	3	1	0
13	32M		2	2	OD	25	23	27	24	22	23	26	24,2857	1,7995	27	22	5	OD	25	23	27	24	22	24,2	1,9235	27	22	5	0,938496	-0,08571
			2	2	OS	24	27	26	26	22	26	24	25	1,7321	27	22	5	OS	24	27	26	26	22	25	2	27	22	5	1	0
14	17F		5	1	OD	23	22	23	21	18	20	20	21	1,8257	23	18	5	OD	23	22	23	21	18	21,4	2,0736	23	18	5	0,730554	0,4
			1	1	OS	22	21	20	21	17	20	22	20,4286	1,7182	22	17	5	OS	22	21	20	21	17	20,2	1,9235	22	17	5	0,832962	-0,22857
15	77M		2	2	OD	54	42	55	50	25	21	36	40,4286	13,697	55	21	34	OD	54	42	55	50	25	45,2	12,398	55	25	30	0,550602	4,771429
			2	2	OS	52	48	53	51	21	16	34	39,2857	15,639	53	16	37	OS	52	48	53	51	21	45	13,546	53	21	32	0,525557	5,714286
16	67F		1	2	OD	22	19	21	22	23	22	30	22,7143	3,4503	30	19	11	OD	22	19	21	22	23	21,4	1,5166	23	19	4	0,44759	-1,31429
			1	1	OS	44	33	32	38	41	40	42	38,5714	4,5408	44	32	12	OS	44	33	32	38	41	37,6	5,1284	44	32	12	0,735964	-0,97143
17	74F		2	2	OD	33	41	30	31	30	21	31	31	5,8595	41	21	20	OD	33	41	30	31	30	33	4,6368	41	30	11	0,541506	2
			2	2	OS	35	38	28	29	28	18	33	29,8571	6,466	38	18	20	OS	35	38	28	29	28	31,6	4,6152	38	28	10	0,618789	1,742857
18	84F		2	2	OD	23	24	21	21	19	19	18	20,7143	2,2147	24	18	6	OD	23	24	21	21	19	21,6	1,9494	24	19	5	0,490356	0,885714
			1	1	OS	25	24	22	17	15	15	17	19,2857	4,2706	25	15	10	OS	25	24	22	17	15	20,6	4,3932	25	15	10	0,614668	1,314286
19	44F		2	2	OD	27	25	29	22	21	21	23	24	3,1091	29	21	8	OD	27	25	29	22	21	24,8	3,3466	29	21	8	0,679044	0,8
			1	2	OS	22	24	24	23	21	21	25	22,8571	1,5736	25	21	4	OS	22	24	24	23	21	22,8	1,3038	24	21	3	0,948435	-0,05714
20	76F		1	3	OD	25	22	21	21	29	28	37	26,1429	5,7859	37	21	16	OD	25	22	21	21	29	23,6	3,4351	29	21	8	0,403687	-2,54286
					OS								#DIV/0!	#DIV/0!	0	0	0	OS						######	#DIV/0!	0	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!
21	16M		1	1	OD	28	23	27	26	21	20	25	24,2857	3,0394	28	20	8	OD	28	23	27	26	21	25	2,9155	28	21	7	0,691927	0,714286
			1	1	OS	28	23	27	26	21	21	30	25,1429	3,5322	30	21	9	OS	28	23	27	26	21	25	2,9155	28	21	7	0,942511	-0,14286
22	80F		6	3	OD	20	23	23	23	20	20	18	21	2	23	18	5	OD	20	23	23	23	20	21,8	1,6432	23	20	3	0,480743	0,8
			2	2	OS	34	37	34	34	23	30	36	32,5714	4,7559	37	23	14	OS	34	37	34	34	23	32,4	5,4129	37	23	14	0,954724	-0,17143
23	48F		1	2	OD	20	21	22	22	22	20	24	21,5714	1,3973	24	20	4	OD	20	21	22	22	22	21,4	0,8944	22	20	2	0,815381	-0,17143
			6	3	OS	22	21	24	24	24	21	24	22,8571	1,4639	24	21	3	OS	22	21	24	24	24	23	1,4142	24	21	3	0,869217	0,142857
24	70M		3	2	OD	50	50	42	54	40	40	34	44,2857	7,1581	54	34	20	OD	50	50	42	54	40	47,2	5,933	54	40	14	0,47434	2,914286
			1	1	OS	28	26	21	24	20	20	21	22,8571	3,1848	28	20	8	OS	28	26	21	24	20	23,8	3,3466	28	20	8	0,631035	0,942857
25	68F		1	1	OD	30	30	31	27	32	28	36	30,5714	2,9358	36	27	9	OD	30	30	31	27	32	30	1,8708	32	27	5	0,711393	-0,57143
			6	3	OS	48	45	46	33	45	28	48	41,8571	7,9881	48	28	20	OS	48	45	46	33	45	43,4	5,9414	48	33	15	0,723449	1,542857
26	70F		1	1	OD	19	25	24	27	21	20	28	23,4286	3,5051	28	19	9	OD	19	25	24	27	21	23,2	3,1937	27	19	8	0,910447	-0,22857
			1	1	OS	23	28	23	31	22	25	33	26,4286	4,315	33	22	11	OS	23	28	23	31	22	25,4	3,9115	31	22	9	0,681645	-1,02857
27	36F		1	1	OD	25	22	23	23	24	20	21	22,5714	1,7182	25	20	5	OD	25	22	23	23	24	23,4	1,1402	25	22	3	0,371913	0,828571
			3	3	OS	21	21	21	19	24	21	20	21	1,5275	24	19	5	OS	21	21	21	19	24	21,2	1,7889	24	19	5	0,838915	0,2
28	71F		1	1	OD	25	26	25	23	23	20	29	24,4286	2,82	29	20	9	OD	25	26	25	23	23	24,4	1,3416	26	23	3	0,983797	-0,02857
			1	1	OS	23	22	22	20	20	17	27	21,5714	3,1015	27	17	10	OS	23	22	22	20	20	21,4	1,3416	23	20	3	0,910791	-0,17143
29	70F		2	2	OD	28	31	25	26	23	20	15	24	5,2915	31	15	16	OD	28	31	25	26	23	26,6	3,0496	31	23	8	0,350092	2,6
			1	1	OS	32	32	29	27	21	21	19	25,8571	5,4903	32	19	13	OS	32	32	29	27	21	28,2	4,5497	32	21	11	0,453886	2,342857

În acest grup de pacienţi concordanţa între cele două tipuri de evaluări a fost de 77%.

Problema se pune, desigur, pentru situaţiile neconcordante, dacă informaţiile care se pierd prin determinările lipsă sunt importante pentru evaluarea clinică a cazului. În grupul de normali au fost 17% (9 cazuri) neconcordanţe. Dintre acestea în 4 situaţii (7,69%) informaţia pierdută este importantă în aprecierea cazului şi anume maximul presional se pierde prin eliminarea măsurătorilor de la orele 6 dimineaţa şi 24, iar valoarea luată în calcul este mai scăzută. Este, în general, situaţia curbelor de tip nocturn, cu maximul la ora 24. (Cazurile nr. 3, 12, 19, 23)

În grupul de glaucomatoşi, chiar dacă neconcordanţele sunt mai numeroase, situaţiile care sunt alterate ca informaţie sunt în număr de 3 (5,35%). Valorile care sunt depistate ca maxime la ora 24 se pierd prin eliminarea din calcul a acestei determinări (cazurile 16 şi 20). Deşi diferenţele între valoarea maximă obţinută cu 7 determinări şi maxima obţinută cu cinci determinări

atinge şi 8 mmHg, totuşi mediile nu diferă statistic semnificativ.

DISCUŢII

Am avut ca obiectiv de a compara utilitatea şi eficienţa urmăririi evoluţiei presiunii oculare la normali şi glaucomatoşi în vederea evaluării oportunităţii de a preleva curba presională nictemerală la pacienţii aflaţi în investigaţie sau sub evaluare a tratamentului. Am ales ca metodă de cercetare de a efectua determinări presionale din trei în trei ore excluzând, din motive practice, determinarea presiunii intraoculare la ora 3 dimineaţa. Ca urmare am efectuat măsurători tonometrice ale presiunii intraoculare la orele 9, 12, 15, 18, 21, 24 şi 6 dimineaţa iar curba de cinci determinări a fost obţinută din cea de 7 determinări excluzând determinările de la orele 6 şi 24. Ca informaţie clinică, curba presională nictemerală oferă următoarele date: valoarea maximă a presiunii intraoculare, valoarea minimă, momentele orare la care sunt atinse aceste valori, profilul curbei (tendinţa evolutivă) pe 24 de ore, amplitudinea oscilaţiei presiunii intraoculare pe 24 de ore. Pornind de la aceste informaţii se pot face estimări privind eficienţa terapeutică a unor medicamente adaptate fiecărei situaţii.

Tipurile de curbă determinate de acest studiu în urma efectuării curbelor nictemerale arată o prevalenţă a curbelor cu maxim în prima parte a zilei (31 de curbe de tip matinal şi diurn din totalul de 52 de curbe în grupul de pacienţi normali cu 7 determinări ale PIO, respectiv 31 de curbe de tip matinal şi diurn din totalul de 52 de curbe în grupul de pacienţi normali cu 5 determinări; 46 de curbe de tip matinal şi diurn din totalul de 56 de curbe în grupul de pacienţi glaucomatoşi cu 7 determinări, respectiv 38 de curbe de tip matinal şi diurn din totalul de 56 de curbe în grupul de pacienţi glaucomatoşi cu 5 determinări presionale), ceea ce concordă cu datele obţinute de alte studii (7,8). Această situaţie pledează pentru eficienţa unei curbe nictemerale cu 7, chiar şi cu 5 determinări, care să includă obligatoriu determinările din cursul dimineţii.

Analiza statistică a datelor (compararea mediilor prin testul t) a relevat că mediile presionale obţinute prin 7 sau 5 determinări nu diferă semnificativ. Nici media obţinută prin 4 determinări nu diferă statistic semnificativ de cea obţinută prin 7 determinări, deşi semnificaţia statistică este mai redusă. Dar o "curbă" cu 4 determinări pierde în mult mai multe situaţii date legate de maximul presional în principal, dar şi legate de minim, alterând aprecierea asupra variaţiilor diurne de presiune oculară. Ca urmare raţionamentul ulterior legat de medicaţia recomandată şi presupusa ei eficienţă este mai supus erorii.

Pe de altă parte, în situaţia analizată de noi, există o serie de cazuri (4 cazuri în lotul de pacienţi normali şi 3 în lotul de pacienţi glaucomatoşi, care reprezintă în seria aleasă pentru studiu 7,69%, respectiv 5,35%) în care limitarea la o curbă presională cu 5 determinări duce la o pierdere importantă de informaţie utilă în aprecierea evoluţiei presiunii intraoculare pe 24 de ore. Numărul relativ scăzut de cazuri de acest tip face ca determinarea presiunii intraoculare prin 5 măsurători în 24 de ore să fie suficient de utilă în aprecierea statusului presional ocular al unui pacient.

Aceasta concordă cu opinia că în situaţia unor glaucoame care au o evolutivitate clară sau frustă este de urmărit variaţia presiunii intraoculare pe parcursul întregului nictemer, cu 7 determinări (9), altfel, o curbă cu 5 determinări, efectuate aproximativ în timpul programului normal de lucru, este suficientă.

CONCLUZII

Curba presională nictemerală este o metodă indispensabilă în evaluarea iniţială şi

în monitorizarea pacientului glaucomatos.

Ea permite aflarea unor informaţii importante legate de evoluţia presiunii intraoculare în 24 de ore (maxim presional, minim presional, variaţie presională diurnă, momentele orare ale valorilor extreme).

Deşi o determinare cvasi-completă cu 7 determinări în cursul nictemerului este mai corectă din toate punctele de vedere, curba presională cu 5 determinări oferă suficientă informaţie pentru o apreciere relativ corectă a cazului şi este şi mai fezabilă din punct de vedere practic.

Poate că o atitudine eclectică ar fi eficientă. Am opina pentru efectuarea unei curbe nictemerale de 7 determinări la depistarea glaucomului şi în momentul precizării diagnostice. La controalele ulterioare o curbă presională de 5 determinări, desigur însoţită de examenele complementare (examenul discului optic, examen de câmp vizual) ar putea fi suficientă.

Ar mai fi de menţionat că, având în vedere relaţia dintre grosimea corneei şi valoarea presiunii intraoculare, o determinare pahimetrică ar fi fost de luat în consideraţie. Un studiu recent arată că deşi există variaţii ale grosimii corneei în cursul nictemerului acestea nu influenţează semnificativ variaţia presiunii intraoculare (10).

BIBLIOGRAFIE

1. Choplin NT, Lundy DC. *Atlas of Glaucoma*. San Diego: Martin Dunitz Ltd., 1998.
2. Goldberg I. Pharmacology. Part four. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T editors. *The Glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby CV, 1996, 1385-1481..
3. Sampaolesi R, Calixto N, deCarvalho CA, Reca R. Diurnal variation of intraocular pressure in healthy, suspected, and glaucomatous eyes. *Biblio Ophthalmol* 1968; 74: 24-42.
4. Goldmann H. Bericht über das Symposium: Schwierigkeiten und Irrtumer bei Diagnose und Therapie des Glaukoms. In: Weigelin E ed. *Twentieth International Congress of Ophthalmology*. Munich: Exerpta Medica Foundation, 1966.
5. Schmidt K. Langjahrige Beobachtungen bei der Diagnose und der Behandlung des Glaucoma simplex in deraugenarztlichen Praxis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1962; 141: 108-114.
6. Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1964; 78 (suppl 78): 1-130.
7. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 280-283.
8. Sihota R, Saxena R, Gogoi M et al. A comparison of the circadian rhythm of intraocular pressure in primary chronic angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma and normal eyes. *Indian J Ophthalomol* 2005; 53: 243-247.
9. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clincal utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Opthalmol* 2006; 124: 793-797.
10. Fogagnolo P, Rossetti L, Mazzolani F, Orzalesi N. Circadian variations in central corneal thickness and intraocular pressure in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 24-28.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

CONSIDERAŢII ASUPRA METASTAZELOR GANGLIONARE CERVICALE DIN TUMORILE MALIGNE DE OROFARINGE

Raluca Neagu[1], Sonia P. Vonica[2]
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica ORL
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica ORL

CERVICAL METASTATIC ADENOPATY FROM THE OROPHARYNX CANCER (Abstract): Cervical metastatic adenopathy represent quite often the first simptom in many cancers of the upper respiratory and digestive pathways and might be the first simptom in 20-25% of the oropharynx cancers. **Material and method**: The study is based on 243 cases of oropharynx cancer admited in the ENT Clinic, "Sf. Spiridon" Hospital Iaşi within ten years. **Results**: By analizing the evolution of 243 cases of oropharynx cancer we conclude: because of the lack of simptoms, the alarming symptom is very often the cervical adenopathy so that the diagnosis is established in the late stages. On the other side, the abundence of the lymphatics of the pharynx make possible the metastatic adenopaty to show in the early stages of evolution of an oropharynx cancer. **Conclusion**: The radical neck dissection followed by radioterapy is proved to be so far, the optimal tratament for the cervical metastatic adenopaty. **Key words**: OROPHARINX CANCER, CERVICAL METASTATIC ADENOPATHY, NECK DISSECTION

Cancerul faringelui reprezintă 20% dintre cancerele căilor aerodigestive superioare şi se situează pe locul al doilea între tumorile maligne ale sferei ORL.

Întrucât este asimptomatic până în stadii avansate, cancerul de orofaringe este descoperit de cele mai multe ori accidental în cursul unor examinări de rutină.

Prima manifestare clinică este de cele mai multe ori disfagia (de la simpla jenă faringiană, la parestezii faringiene sau senzaţia de corp străin până la disfagia înaltă, unilaterală, în cazul localizării amigdaliene) (1,2,3).

În stadii avansate disfagia poate fi dureroasă-odinofagie, însoţită de otalgie reflexă mediată pe calea nervilor X, XI, disfagie care se accentuează progresiv cu evoluţia tumorii însoţindu-se de sialoree, halenă fetidă, iar uneori sângerări în cazul formelor ulcerative (1,3).

Uneori otalgia reflexă unilaterală izolată, cu timpan normal poate fi prima manifestare.

Alteori adenopatia poate fi prima manifestare clinică- subdigastrică (Kuttner) sau submandibulară, cu caractere metastatice: fermă sau dură-lemnoasă, imobilă pe planurile profunde în stadii avansate.

Alte manifestări clinice pot fi: trismusul prin invazia muşchiului pterigoidian şi maseter, modificări ale timbrului vocal de tip rinolalie închisă în tumorile de văl palatin uneori însoţită şi de refluarea lichidelor pe nas în cursul deglutiţiei sau vocea cartonoasă, neclară, în tumorile bazei limbii (1,2,3).

În stadii avansate pacientul prezintă paloarea tegumentelor şi scădere ponderală marcată până la caşexie.

Forme anatomo-patologice: vegetantă sau ulcerativă-crateriformă şi mai rar infiltrativă. Tumorile maligne ale orofaringelui cuprind 3 mari categorii: carcinomul cu celule scuamoase (>90%), limfoamele şi carcinomul glandelor salivare (2,3).

Modalităţi de extensie

a) Locală: majoritatea carcinoamelor scuamoase ale orofaringelui iau naştere la suprafaţă şi disemineză de-a lungul suprafeţei mucoasei şi pe măsură ce tumora se dezvoltă invadează prin zone de minimă rezistenţă structurile profunde (spaţiul parafaringian care permite extensia tumorală în sus şi în jos de la baza craniului până la nivel cervical inferior şi chiar în mediastinul superior) (2,4).

b) Regională: cancerele orofaringelui dau frecvent metastaze ganglionare (în funcţie de extensia în profunzime a tumorii, mărimea tumorii şi numărul canalelor limfatice aflate în legătură cu tumora primară), de sus în jos, de la ganglionii cervicali superiori către ganglionii cervicali mijlocii şi inferiori. Există şi skip-metastaze care apar direct în ganglionii cervicali inferiori (2,4).

Primul loc de drenaj din orofaringe este lanţul jugular profund superior. Nivelul ganglionilor afectaţi este un indicator de prognostic (4).

Metastazele ganglionare supraclaviculare şi din triunghiul posterior au cel mai nefavorabil prognostic.

Metastazele ganglionare bilaterale apar mai ales în cancerele vălului palatin, bazei limbii şi peretelui posterior al orofaringelui, când limfaticele sunt abundente sau tumora invadează muşchiul.

Metastazele ganglionare controlaterale pot apare în cazul vaselor limfatice aferente de la leziunea primară care se încrucişează sau când sunt deja invadaţi ganglionii ipsilaterali, iar secundar se dezvoltă un flux limfatic colateral. Situaţia este mai des întâlnită la pacienţii trataţi chirurgical sau iradiaţi la nivelul regiunii cervicale.

Metastazele ganglionare în cazuri „neobişnuite" pot reprezenta o diseminare şi de la o a doua tumoră primară care nu a fost evidenţiată clinic (3).

c) La distanţă - cele mai frecvente localizări ale metastazele ganglionare sunt pulmonare, hepatice şi osoase şi apar pe măsură ce tumora primară e mai dezvoltată, fiind în concordanţă cu afectarea ganglionară cervicală iniţială. Metastazele la distanţă sunt frecvente în cazul recidivelor loco-regionale. Când nu se poate realiza controlul terapeutic al leziunilor tumorale loco-regionale acestea apar aproape simultan reprezentând o depresie sistemică aparentă care permite progresia difuză a cancerului (4).

Investigaţii paraclinice

1. Panendoscopia a fost efectuată de rutină chiar şi când tumora primară era evidentă şi delimitată.
2. Biopsia cu pensa sau pe cale chirurgicală
3. Radiografii simple (de mandibulă) sau cu substanţă de contrast (pentru faringe)
4. Scintigrama osoasă (invazia mandibulei)
5. CT în toate tumorile orofaringelui (permite vizualizarea structurilor profunde şi ariile ganglionare cervicale.
6. RMN nu reprezintă un examen la fel de eficient ca CT, dar permite aprecierea extensiei locale şi a invaziei structurilor vecine.
7. AngioRMN permite evaluarea neinvazivă a sitemului vascular, importantă fiind aprecierea afectării carotidei.
8. Evaluarea extensiei regionale- ecografia cervicală şi CT cervicală (pentru adenopatiile cervicale), RMN, PET.
9. Evaluarea extensiei la distanţă- Rx toracică simplă, CT toracică pentru metastazele pulmonare. Unii autori recomandă traheobronhoscopia în locul CT.
10. Pentru metastazele hepatice - ecografia abdominală, scintigrama hepatică sau CT abdominală.
11. Pentru metastazele osoase - scintigramă osoasă.

12. Identificarea ganglionului santinelă - este cea mai nouă metodă de diagnostic pentru adenopatiile metastatice care sunt absente la examenul clinic, considerându-se stadiul N0, iar la examenul CT efectuat pentru aprecierea afectării ganglionare, ganglionii au dimensiuni ≤1cm sau 1,5 cm pentru ganglionii subdigastrici. Pacientului i se administrează s.c. Nanocis, un radiofarmaceutic şi cu ajutorul unui dedector de radiaţii gama se realizează o hartă a ganglionilor. S-a constatat că printre pacienţii consideraţi N0 în urma examenului clinic 28%-36% prezintă afectare ganglionară confirmată histologic (6).

Tratamentul

Principiile tratamentului cancerului de orofaringe constau în: chirurgie, radioterapie externă, chimioterapie şi mai ales tratamentul multimodal (5).

Întrucât modalităţile de tratament pentru limfoame sunt diferite de cele ale carcinoamelor, limfoamele maligne cu debut orofaringian au fost excluse din lotul studiat.

Scopul tratamentului a fost curativ la pacienţii netrataţi anterior cu tumori în stadii vindecabile şi paliativ la cei netrataţi anterior dar cu tumori avansate, tehnic nerezecabile, la pacienţii cu recidive sau cu stare generală şi afecţiuni asociate care nu au permis realizarea unor tratamente agresive cu intenţii curative.

- Cancerul regiunii amigdaliene – s-a practicat fie radioterapie externă, fie tratament chirurgical în stadiile T1-T2 constând în amigdalectomie radicală cu sau fără rezecţie parţială de mandibulă şi evidare ganglionară ipsilaterală. Tumorile mici circumscrise, care nu depăşesc capsula se pot exciza cu laser. Radioterapia externă s-a făcut ca unică modalitate de tratament în doză de 60-65 Gy pentru T1 şi 65-70 Gy pentru T2.

În stadiile T3-T4 tratamentul este combinat fiind reprezentat de rezecţie tumorală cu evidare ganglionară urmată de radioterapie externă în doze de 60 Gy.

Recidivele pot fi tratate chirurgical sau prin suplimentarea iradierii prin brahiterapie.

- Cancerul de văl palatin- tratamentul este iniţial chirugical urmat de radioterapia postoperatorie atât a tumorii primare cît şi a ganglionilor cervicali superiori bilaterali, deoarece chiar tumorile T1 mici ale vălului palatin pot avea metastaze cervicale bilaterale ocult.

Tumorile în stadii avansate T3-T4 sunt tratate combinat prin rezecţie chirurgicală urmată de radioterapie postoperatorie.

Recidivele postradioterapie pot fi tratate chirurgical dacă leziunea este rezecabilă.

- Cancerul bazei limbii - întrucât majoritatea sunt diagnosticate în stadii avansate T3-T4, tratamentul este combinat chirurgie+radioterapie postoperatorie şi reconstrucţia cu lambouri musculocutanate pentru ameliorarea deficitelor funcţionale determinate de rezecţii şi totodată permit o mai bună tolerabilitate a radioterapiei, fără complicaţii locale.

Radioterapia postoperatorie se începe la cel puţin 3 săptămâni după intervenţia chirurgicală, în doză de 60Gy din cauza mărimii tumorii primare şi a ratei mari a diseminării limfatice unilaterale.

- Cancerul peretelui posterior al faringelui - tratamentul este chirurgical sau radioterapie în cazul tumorilor mici şi combinat pentru stadiile T3-T4 (radioterapie preoperatorie în doză redusă urmată de chirurgie sau tratament chirurgical iniţial urmat de radioterapie postoperatorie).

Cu excepţia tumorilor primare foarte mici majoritatea peretelui faringian va fi excizat fiind necesară reconstrucţia cu lambouri musculocutanate.

- Chimioterapia utilizată în tratamentul cancerelor orofaringiene a constat în asocierea Cisplatin plus 5-Fluorouracil şi a fost rezervată eşecurilor terapeutice şi recidivelor, în special după radioterapia externă sau în asociere cu chimioterapia în cazurile avansate sau chimioterapie de inducţie 3

cure urmată de radioterapie externă (5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 10 ani, între 1997-2006 în clinica ORL a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă ,,Sf. Spiridon'' Iaşi şi a inclus toţi pacienţii cu cancer de orofaringe.

REZULTATE

În această perioadă au fost internaţi un număr de 243 de pacienţi prezentând cancer de orofaringe, cu vârste cuprinse între 4 şi 84 de ani. Se observă că incidenţa maximă a fost la grupa de vârstă 61-70 ani (29,6%).

Distribuţia cazurilor a fost făcută pe mai multe criterii: pe ani calendaristici, sexe, grupe de vârstă, mediul de proveniență.

- Numărul cel mai ridicat de cazuri a fost în ultimii ani (fig. 1).
- Grupa de vârstă: majoritatea cazurilor sunt întâlnite la pacienţi cu vârste între 50 şi 80 de ani.
- Sexul: dintre cei 243 de pacienţi 198 (81,5%) erau bărbaţi, iar 45 (18,5%) erau femei, raportul fiind de 4 la 1 în favoarea bărbaţilor.
- Mediul de proveniență: 128 de cazuri (52,7%) proveneau din mediul rural şi doar 115 (47,3%) din mediul urban.

Manifestările clinice la debut: adenopatiile submaxilare sau subdigastrice unice sau multiple au fost unica manifestare la debut la 29 de pacienţi (11,5%), iar asocierea disfagie-adenopatie la 41 cazuri (17%). Majoritatea pacienţilor au prezentat disfagie înaltă - 69%, iar 2,5% au fost asimptomatice.

În afară de acestea, pacienţii au mai prezentat în momentul diagnosticului şi alte simptome: otalgie reflexă 53% din cazuri, carii dentare sau resturi radiculare 70% din cazuri, modificări ale timbrului vocal 28% din cazuri, paralizie de hipoglos 9%, trismus 10%, halenă fetidă 49%.

Din punct de vedere al localizării leziunilor: 52,7% au fost cancere ale amigdalei palatine, 22,2% baza limbii, 18,9% orofaringe, 4,9% văl palatin, 1,3% perete posterior.

Invazia ganglionară cea mai frecventă a fost a ganglionilor subdigastrici, grupa II a ganglionilor cervicali în 27% cazuri. Grupa I în ganglionii submaxilari, I+II submaxilari şi subdigastrici, grupa III jugulocarotidieni mijlocii, iar grupele de la I la V au fost afectate concomitent în 8% din cazuri.

Forme histopatologice: din cele 243

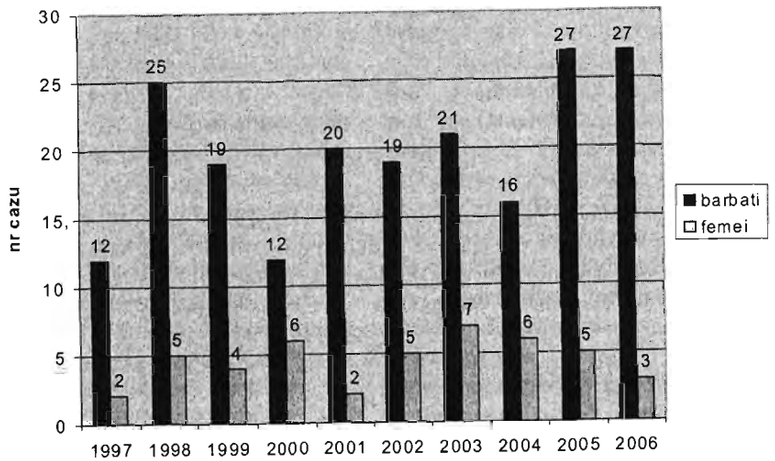


Fig. 1. Distribuţia cazurilor de cancer de orofaringe pe sexe şi ani calendaristici

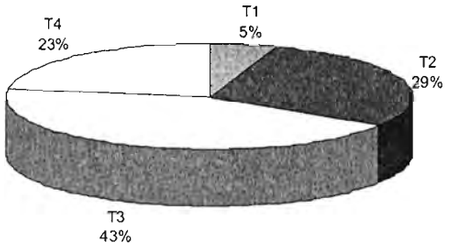


Fig. 2. Distribuţia cazurilor de cancer de orofaringe în funcţie de stadiul tumorii primare (T)

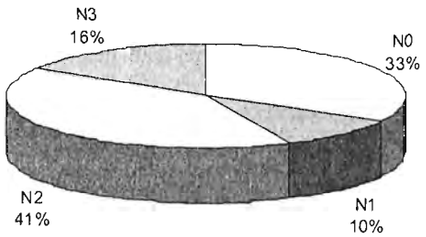


Fig. 3. Distribuţia cazurilor de cancer orofaringian în funcţie de stadiul metastazelor ganglionare (N)

cancere orofaringiene diagnosticate un număr de 28 (11,5%) erau limfoame maligne cu debut amigdalian, 1 caz fiind de tip Hodgkin, restul de 27 -limfoame maligne non-hodgkiniene. 36 de cazuri (15%) au fost carcinoame scuamocelulare, bine diferenţiate, 82 cazuri (33,7%) carcinom epidermoid moderat diferenţiat sau fără keratinizare, iar 93 cazuri (38,2%) carcinoame slab diferenţiate şi nediferenţiate. 4 cazuri (1,6%) au fost sarcoame.

Stadializare: diagnosticul tumorii primare a fost făcut în stadiul T1 în doar 5% din cazuri, majoritatea fiind diagnosticaţi tardiv în stadiile T3-T4 (fig. 2). Adenopatiile cervicale metastatice se aflau în momentul diagnosticului în stadiul N1 10% cazuri, N2 41% cazuri (24% N2a, 12% N2b, 5% N2c) şi N3 16% din cazuri (fig. 3).

Tratamentul: Pentru tumorile în stadiul T1 a constat în excizia în limite oncologice a tumorii în cazul localizărilor la nivelul vălului palatin, luetei şi amigdalectomie radicală în cazul localizărilor la nivelul lojei amigdaliene pentru tumori în stadiile T1, T2 şi chiar T3 cu amigdală mobilă în lojă şi diametrul tumorii >4cm. Excizia tumorii primare s-a însoţit de evidare ganglionară laterocervicală funcţională sau radicală modificată pentru tumori în stadiile T2, T3 cu adenopatii N1, N2a şi N3 ipsilaterale. Cazurile cu adenopatii N2c şi cele N2a,b şi N3 foarte aderente la pachetul vasculo-nervos al gâtului care nu au putut fi decolate sau la care s-a apreciat preoperator imposibilitatea ablaţiei au fost tratate prin radioterapie externă şi/sau chimioterapie. Tratamentul chirurgical a fost singurul tratament în 16% din cazuri, din care 9% erau în stadiul T1.

Tratamentul combinat (chirurgical+evidare ganglionară cervicală) a fost practicat în 21% din cazuri fiind urmat de radioterapie externă în 15% din cazuri, radiochimioterapie 4% şi chimioterapie adjuvantă + radioterapie externă 2% din cazuri. Tratamentul combinat (chirurgical fără evidare ganglionară cervicală) urmat de radioterapie externă a fost practicat în doar 5% din cazuri.

CONCLUZII

Toate localizările cancerului de faringe sunt mult timp asimptomatice, una din primele manifestări fiind de cele mai multe ori prezenţa unei adenopatii metastatice cervicale, iar pacienţii se prezintă tardiv la medic, în stadii avansate.

Absenţa unor bariere anatomice între etajele faringelui face posibilă extensia tumorii primare de la un etaj la altul.

Abundenţa reţelei limfatice a faringelui, caracterul funcţional de piston al orofaringelui precum şi caracterul limfotrop al carcinoamelor faringiene favorizează metastazarea ganglionară rapidă.

Diagnosticul de certitudine este dat de examenul histopatologic al fragmentului prelevat prin biopsie de la nivelul formaţiunii tumorale, sau în unele cazuri prin ablaţia

unui ganglion cervical.

Tratamentul va ţine cont de stadiul tumorii, extensia loco-regională, forma histologică, vârsta pacientului, starea generală, alte comorbidităţi şi posibilităţile tehnice avute în dotare.

În adenopatiile metastatice mari (ce depăşesc 3 cm diametru) evidarea ganglionară se impune deoarece radioterapia în exclusivitate nu poate realiza o sterilizare completă a metastazei.

Urmărirea corectă a pacienţilor pentru o depistare precoce a recidivelor în stadii în care se mai poate obţine un beneficiu terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. Anghel I, Ionescu N et al. Cancerul orofaringelui. Experienţa Clinicii ORL Colţea în perioada 1998-1995. *Rev ORL* 1996; 16 (3-4): 219-223.
2. JovicR, Majdevac Z. Malignant tumors of the oropharynx. *Med Pregl* 1994; 47 (9-10): 337-340.
3. Batsakis JG. *Tumors of Head and Neck. Clinical and Pathological Considerations*. London: Williams and Wilkins, 1980.
4. Giacomarra V, Tirelli G et al. Predictive factors of nodal metastasis in oral cavity and oropharynx carcinomas. *Laryngoscope* 1999; 109: 795-799.
5. Wennerberg J. Pre- versus post-operative radiotherapy of resecable squamouscell carcinoma of head and neck. *Acta Otolaryngol* 1995; 115 (4): 465-474.
6. Garrel R, Makeieff M. Sentinel lymph nodes in oropharyngeal and oral carcinomas. *Fr Oto-Rhino-Laryngol* 2005; 88: 108-115.

NOUTĂŢI

HEMODIALIZA LA COPII CU GREUTATE MAI MICĂ DE 15 KG

Deşi s-au făcut progrese semnificative, hemodializa la copiii cu insuficienţă renală terminală (ESRD) este încă asociată cu o morbiditate şi mortalitate importante. Au fost analizate dosarele pacienţilor cu ESRD având o greutate mai mică de 15 kg, care au fost trataţi prin hemodializă între 1995 -2005 în Schneider Children's Medical Center din Israel, fiind urmărite caracteristicile tratamentului, morbiditatea şi evoluţia. Grupul de studiu a inclus 11 pacienţi cu vârsta între 7-75 luni (media 34,5 luni) cu greutatea între 7,2 -14,9 kg (media 10,9 kg). Durata medie de dializă a fost 11,3 luni. Problemele majore au fost ridicate de accesul vascular. Zece pacienţi au fost dializaţi prin cateter venos central cu manşetă şi unul prin fistulă arterio-venoasă. În medie, a fost nevoie de 3 locuri diferite de acces vascular pe pacient (între 1 şi 9 locuri). Dificultăţile mecanice au fost cele mai comune cauze care au dus la înlocuirea liniei venoase centrale (56,5%), urmate de infecţie (15,6%). Complicaţia majoră cauzatoare de morbiditate semnificativă a fost instabilitatea hemodinamică intradialitică, hiperpotasemia, coagularea liniilor de dializă, anemia, hipertensiunea, ultrafiltrarea inadecvată şi spitalizarea recurentă. Analiza evoluţiei a relevat că opt pacienţi au fost transplantaţi cu succes, la unul s-a reluat hemodializa după 4,5 ani datorită insuficienţei grefei şi doi au murit. Concluzia studiului este că hemodializa la copiii cu greutate mică este o opţiune de ales în aşteptarea transplantului renal numai dacă este practicată în centre de înaltă calificare (Kovalski Y, Cleper R, Krause I, Davidovits M, Hemodialysis in children weighing less than 15 kg: a single-center experience, *Pediatr Nephrol* 2007; 12: 2105-2110).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

EVALUAREA PRECOCE A VIABILITĂŢII CAPULUI FEMURAL ÎN FRACTURA DE COL FEMURAL PRIN RMN CU SUBSTANŢĂ DE CONTRAST

D. Cionca[1], O. Alexa[1], V. Leka[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Ioan" Iaşi
1 Clinica de Ortopedie-Traumatologie
Spitalul Militar Iaşi
2 Departamentul de Imagistică Medicală

EARLY CONTRAST-ENHANCED MR IMAGING ASSESSMENT OF FEMORAL HEAD VIABILITY AFTER FEMORAL NECK FRACTURE (Abstract): **Aims**: To evaluate the use of MR imaging, before and after i.v. administration of Magnevist, for assessing the femoral head perfusion after femoral neck fracture. Evaluation of femoral head viability is important because the outcome of internal fixation is adversely affected by the development of capital osteonecrosis. **Methods**: We performed MRI of the femoral head in 48 hours of injury, on 10 patients with femoral neck fracture. Five patients underwent MR imaging of the hip utilizing fat-suppressed (STIR) sequences and the others, T1-weighted spin-echo sequences before and after i.v. contrast administration. MR findings were correlated with radiographic follow-up for at least 12 months. **Results**: Radiographic follow-up showed femoral head osteonecrosis in two patients. On contrast-enhanced MR images of these patients, the femoral head did not enhance and was lower in signal intensity than were the enhancing femoral shaft and neck distal to the fracture and the enhancing femoral head on the unaffected side. In the patients with persistent perfusion, contrast-enhanced MR images showed a uniform increase in signal intensity in the femoral shaft and neck as well as the femoral head; the femoral head on the fractured side showed contrast enhancement similar to that on the healthy side. **Conclusions**: These preliminary results indicate that contrast-enhanced MR imaging may be useful for noninvasive evaluation of femoral head perfusion after femoral neck fracture. MR findings also may aid the clinician in deciding between joint-preserving therapy and hip arthroplasty. **Key words**: CONTRAST-ENHANCED MRI, FEMORAL NECK FRACTURE, INTERNAL FIXATION

Atitudinea terapeutică în fractura de col femural, de fixare internă sau artroplastie, este condiţionată de viabilitatea capului femural. În practica medicală există o serie de factori de predictibilitate precum gradul de deplasare al fracturii, intervalul preoperator şi vârsta pacientului, dar întrucât osteonecroza este o complicaţie redutabilă (10-20%) (1), care poate compromite rezultatul fixării interne, se impune o evaluare preoperatorie (6-48 ore) (2) riguroasă a statusului vascular al capului femural.

Dintre variatele metode utilizate au rămas doar trei în actualitate: angiografia digitală supraselectivă cu substracţie, scintigrafia nucleară şi RMN (1).

Studiul actual evaluează capacitatea RMN cu şi fără substanţă de contrast de a

cuantifica perfuzia capului după fractura de col femural. Rezultatele investigaţiei RMN au fost corelate cu datele furnizate de examenul radiologic efectuat la un interval de cel puţin 12 luni postoperator.

PACIENŢI ŞI METODĂ

Este un studiu prospectiv, observaţional, care include 10 pacienţi cu fractură recentă de col femural, internaţi în intervalul ianuarie 2005 - ianuarie 2006, examinaţi RMN cu şi fără substanţă de contrast în primele 48 ore postraumatic şi care au fost trataţi prin fixare internă. Au fost excluşi din studiu pacienţii instabili hemodinamic (politraumatizaţi), cei cu tratament cortizonic sau alte substanţe care pot determina osteonecroza capului femural, cât şi cei cu contraindicaţii pentru examinarea RMN.

Fractura de col femural a fost diagnosticată prin radiografie convenţională în incidenţă anteroposterioară. Pentru definirea gradului de deplasare s-a utilizat clasificarea Garden:

I *fractură incompletă,*
II *fractură completă fără deplasare,*
III *fractură completă cu deplasare parţială,*
IV *fractură completă cu deplasare totală.*

Cei 10 pacienţi au fost examinaţi RMN, iniţial fără substanţă de contrast în secvenţa *T1,* după care s-a administrat iv. Magnevist în doză de 0.1mmol/l, achiziţia imaginilor realizându-se în secvenţele *T1+contrast* la 5 pacienţi şi respectiv *T1STIR+contrast* la ceilalţi 5 pacienţi. Din punct de vedere al tipului fracturar, aceasta a fost deplasată la unul dintre pacienţii examinaţi *T1+contrast* şi respectiv la unul din cei examinaţi *T1STIR+contrast.* Examinarea s-a realizat cu un sistem *Philips C arm Outlook Proview* operând la 0.23 T, cu următorii parametrii:

- matrix 256-256 elemente
- FOV (field of view) 300-300 mm^2.

Aria de interes a fost extremitatea proximală a femurului bilateral, iar planul de secţiune a fost cel coronal.

Pe imaginile RMN au fost urmărite modificările de intensitate ale semnalului la nivelul femurului proximal bilateral după administrarea substanţei de contrast indicând persistenţa sau deteriorarea perfuziei capului femural.

Pentru stabilizarea fracturii s-au utilizat 3 şuruburi canulate din titan de 6,5 mm, poziţionate paralel. Intervalul preoperator mediu a fost de 36 ore.

Toţi pacienţii au fost reevaluaţi radiologic după un interval mediu de 17,8 luni (cu limite între 12 şi 24 luni) în două incidenţe, anteroposterioară şi respectiv profil pentru a stabili prezenţa sau absenţa osteonecrozei de cap femural. Datele examinării RMN au fost comparate cu cele obţinute în urma reevaluării radiologice la distanţă.

REZULTATE

Din cei 10 pacienţi înrolaţi în studiu, 6 au fost femei şi 4 bărbaţi, cu vârsta medie de 56,5 ani (cu limite între 42 şi 68 ani). Din punct de vedere al gradului de deplasare, 5 fracturi au fost Garden I, II iar 5 au fost Garden III, IV.

Evaluarea radiologică la distanţă a evidenţiat prezenţa osteonecrozei la 2 din cei 10 pacienţi. În ambele cazuri fractura de col femural a fost deplasată (fig. 1).

Examenul RMN fără substanţă de contrast nu relevă nici o modificare a intensităţii semnalului la nivelul capului femural la pacienţii cu osteonecroză diagnosticată radiologic după 12 luni. La toţi pacienţii este vizibil doar traiectul fracturar cu un semnal de intensitate scăzută (fig. 2).

Imaginile *T1+ contrast* relevă următoarele aspecte:

1. la pacientul cu necroză avasculară diagnosticată radiologic:
   - nu se constată o amplificare a semnalului la nivelul capului femural comparativ cu secvenţa T1 fără contrast;
   - în schimb se remarcă o intensificare uniformă a semnalului la nivelul colului

Fig. 1. Fractură col femural cu deplasare. Radiografie iniţială

Fig. 3. T1+contrast

femural distal de fractură şi la nivel diafizar după administrarea substanţei de contrast;
   - intensitatea semnalului la nivelul capului este mai scăzută decât la nivelul colului, diafizei şi respectiv capul controlateral (fig. 3).

Fig. 2. T1

Fig. 4. Osteonecroză de cap femural. Radiografie la 15 luni postoperator

2. la cei 4 pacienţi fără osteonecroză în evoluţie se constată:
   - o creştere uniformă a intensităţii semnalului la nivelul capului, colului şi respectiv diafizei femurale după administrarea substanţei de contrast;

Fig. 5. Fractură col femural fără deplasare. Radiografie inițială

Fig. 7. T1STIR + contrast

Fig. 6. T1

Fig. 8. Fractură col femural consolidată. Radiografie de control la 14 luni

- intensitatea semnalului la nivelul capului de pe partea fracturată este similară cu cea de pe partea sănătoasă.

Pe imaginile achiziționate în secvența *T1STIR+contrast* la pacienții fără necroză în evoluție se constată o scădere a intensității semnalului la nivelul femurului proximal comparativ cu secvența *T1+contrast* (fig. 7). Semnalul de la nivelul capului femural de partea afectată este de asemenea de aceeași intensitate cu cel de la nivelul capului controlateral la pacienții cu evoluție normală.

La pacientul cu osteonecroză diagnosticată ulterior, secvența *T1STIR + contrast* relevă același tip de imagini ca în *T1+*

contrast dar cu o amplificare a diferențelor de intensitate între cap și col, respectiv diafiză.

DISCUȚII

Caracterul urgent al fracturii de col femural, care impune o stabilizare în maxim 48 ore, necesită evaluarea precoce a viabilității capului femural.

Angiografia digitală supraselectivă cu substracție vizualizează ramurile arterei circumflexe mediale care vascularizează capul femural. Studiile efectuate atestă o sensibilitate de 97% a acestei metode. În schimb este contraindicată la pacienții cu ateromatoză sistemică și grevată de o serie de complicații precum disecția arterială, infecția sau fistula arteriovenoasă (3).

În scintigrafia nucleară perfuzia este evaluată în funcție de captarea de la nivelul capului de partea fracturată comparativ cu cel controlateral. Rezultatele scintigrafice sunt adesea dificil de interpretat deoarece radiocaptarea măsurată la nivel capital include emisia de la nivel acetabular, traiectului fracturar și părților moi situate între cap și detector (3).

Examenul RMN este cea mai sensibilă metodă neinvazivă pentru diagnosticarea osteonecrozei de cap femural, chiar în stadiu preradiologic (4). RMN obiectivează interfața reactivă apărută între osul viabil și cel necrotic (4). Din păcate intervalul dintre episodul ischemic și aceste modificări reactive vizibile RMN, este de câteva luni (5). În consecință examinarea RMN în secvențele *T1, T2* nu poate evidenția leziunile ischemice prezente la nivelul capului femural în etapa postraumatică precoce, aspect capital în luarea unei decizii terapeutice. Pe de altă parte, adipocitele măduvei osoase au o durată de supraviețuire în condiții ischemice de până la 2-3 zile, făcând dificilă aprecierea perfuziei restante (6). De aceea pentru obiectivarea precoce (6-48 ore) a statusului vascular al capului femural se impune utilizarea substanțelor de contrast sau supresia grăsimilor.

Există puține studii care evaluează posibilitatea RMN de a diagnostica precoce modificările ischemice de la nivelul capului femural după fractura de col. Pe un lot de 17 pacienți, Kamano (7) amplifică contrastul prin supresia grăsimilor și apreciază că predictibilitatea metodei este de 59%. Lang (3) utilizează substanța de contrast (gadolinium) pentru identificarea capetelor femurale viabile la 13 pacienți cu fractură recentă de col femural și constată o bună corelație între rezultatele examenului RMN cu contrast și cele furnizate de angiografia digitală supraselectivă cu substracție la aceiași pacienți. De asemenea sugerează că utilizarea tehnicilor de supresie a grăsimilor după administrarea substanței de contrast, poate ameliora calitatea evaluării.

În studiul nostru, imaginile RMN *T1* fără contrast achiziționate în etapa postraumatică recentă nu relevă nici o diferență semnificativă între capetele femurale viabile și cele cu osteonecroză diagnosticată radiologic la distanță. La toți pacienții, capul femural prezintă un semnal de intensitate normală cu excepția traiectului fracturar unde intensitatea este scăzută. Acest aspect nu diferă între pacienții cu perfuzie păstrată comparativ cu cei la care vascularizația este compromisă.

Imaginile achiziționate în secvența *T1+contrast* relevă completa corelație cu evaluarea radiologică la distanță. La pacienții fără osteonecroză în evoluție se constată o amplificare uniformă a contrastului, similară cu cea de la nivelul colului, diafizei respectiv capului femural de partea sănătoasă, indicând persistența vascularizației. La pacienții cu necroză ischemică, examenul RMN cu contrast relevă absența amplificării semnalului la nivelul capului femural cu o intensitate mai scăzută comparativ cu cea de la nivelul zonelor amintite anterior.

Supresia grăsimilor prin *T1STIR+con-*

trast determină o scădere globală a intensităţii semnalului la nivelul extremităţii femurale proximale, cu accentuarea diferenţelor între zonele ischemice şi cele normale. Imaginile achiziţionate în această secvenţă se corelează de asemenea cu evaluarea radiologică la distanţă.

Deşi cu accesibilitate încă limitată, RMN cu contrast este o tehnică valoroasă de evaluare precoce a viabilităţii capului femural. Sunt necesare însă, studii suplimentare pe un lot mai consistent şi cu un interval de urmărire extins, pentru a valida rezultatele noastre preliminare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bachiller FG, Caballer AP, Portal LF. Avascular necrosis of the femoral head after femoral neck fracture. *Clin Orthop* 2002; 399: 87-109.
2. Bosch U, Schreiber T, Krettek C. Reduction and fixation of displaced intracapsular fractures of the proximal femur. *Clin Orthop* 2002; 399: 59-71.
3. Lang P, Mauz M, Schorner W et al. Acute fracture of the femoral neck: assessment of femoral head perfusion with gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 335-341.
4. Konishiike T, Makihata E, Tago H, Sato T, Inoue H. Acute fracture of the neck of the femur: an assessment of perfusion of the head by dynamic MRI. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B: 596-599.
5. Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-B: 253-257.
6. Wilson AJ. Musculoskeletal magnetic resonance imaging. In: Grainger RG, Allison DJ editor. *Grainger&Allison's Diagnostic Radiology. A Textbook of Medical Imaging*. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1997: 1893-1903.
7. *Kamano M, Narita S, Honda Y, Fukushima K, Yamano Y. Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Femoral Neck Fracture.* Clin Orthop *1998; 350: 179-186.*
8. Mosher T J. Diagnostic effectiveness of Gadolinium-enhanced MR imaging in evaluation of abnormal bone marrow signal1. *Radiol* 2002; 224: 320-322.

NOUTĂŢI

FACTORI DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA COPIIILOR DIN ŢĂRILE ÎN CURS DE DEZVOLTARE

Sărăcia asociată cu alţi factori cum ar fi starea de sănătate, nutriţia şi mediul social împiedică cel puţin 200 de milioane de copii din ţările în curs de dezvoltare să îşi atingă potenţialul maxim de dezvoltare. Autorii au trecut în revistă cauzele dovedite pentru o dezvoltare defectuoasă din punct de vedere biologic şi psiho-social în primii 5 ani de viaţă. Astfel, au fost identificaţi patru factori majori de risc, care necesită o intervenţie imediată: stoparea creşterii, stimularea cognitivă necorespunzătoare, deficienţa de iod şi anemia feriprivă. Există însă probe suficiente pentru a justifica măsurile de intervenţie şi în cazul malariei, restricţionării creşterii intrauterine, depresiei materne, expunerii la acte de violenţă şi al contactului cu metalele grele. Studiile viitoare trebuie să identifice însă şi alţi factori de risc pentru creşterea şi dezvoltare copiilor, cu atât mai mult cu cât aceşti factori adesea acţionează concomitent, efectele adverse fiind cumulative, în special la cei mai săraci copiii din lume (Walker SP, Wachs TD, Meeks Gardner J et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 145-157).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 3

HISTERECTOMIA DE HEMOSTAZĂ ÎN OBSTETRICA MODERNĂ

N. Suciu[1], Oana Toader[2], G. Bănceanu[2], Mioara Ionescu[3], S. Eşanu[1], Oana Măgurean[1], Dana Ilina[1], Lucia Iurco[1]
Spitalul Clinic IOMC Polizu Bucureşti
1 Clinica de Obstetrică-Ginecologie
3 Laboratorul de Anatomie patologică
Univesitatea de Medicină şi Famacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
2 Clinica de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic IOMC Poliz

HAEMOSTATIC HYSTERECTOMY IN MODERN OBSTETRICS (Abstract): Haemostatic hysterectomies have been performed for the first time in the XIXth century to reduce the increased maternal mortality and associated morbidity. In Romania the main cause of death through direct obstetrical risk (DOR) is the haemorrhagic syndrome, with a value of 45% of the total number of deaths in the last 15 -16 years, a lot higher then the world average of 25% as evaluated by OMS. Among the deaths due to hemorrhagic syndrome 43% is held by antepartum haemorrhage (placenta praevia, utero-placental apoplexy) and 42% by postpartum haemorrhage. **Results**: In the past 15 years (1990 - 2005) there have been studied 53,870 births, out of which only 60 have had haemostatic hysterectomy, representing 0.11% of the total number of births. The prevalence of haemostatic hysterectomy is only 1 in every 883 births as a result of surgical teams' efforts to preserve the uterus. The placental pathology (30%) is responsible for most of haemostatic hysterectomy indications. Out of 60 cases under study, none ended with maternal death, while 11 cases ended with fetal death (intrapartum or postpartum). **Conclusions**: Morbidity and maternal death can be reduced by effective prenatal care, by identifying high risk patients and by the possibility of caesarean section. Haemostatic hysterectomy remains, in essence, a life saving procedure! **Key words**: HAEMOSTATIC HYSTERECTOMY, POSTPARTUM HAEMORRHAGES, PLACENTAL PATHOLOGY

Histerectomia de hemostază reprezintă extirparea chirurgicală a uterului în scopul asigurării hemostazei sau a prevenirii şi/sau tratării unui sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CID). Histerectomia de hemostază/de urgenţă a fost efectuată pentru prima dată în secolul al XIX-lea pentru reducerea mortalităţii şi a morbidităţii excesive determinate, la timpul respectiv, de operaţia cezariană (1).

În zilele noastre, histerectomia obstetricală de hemostază este indicată în special în două situaţii majore (tab. I):

- sângerarea masivă în perioadele III-IV ale naşterii;
- decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) şi/sau apoplexia utero-placentară.

Din punctul nostru de vedere, în prima situaţie scopul este evitarea instalării unei coagulopatii de consum greu controlabile, iar în a doua situaţie evitarea şi/sau tratarea CID. Astfel, operaţia denumită de unii autori histerectomie de hemostază este cunos-

TABELUL I

Indicaţiile majore ale histerectomiei obstetricale de hemostază

1. Sângerare masivă în perioadele III-IV ale naşterii
   - patologia delivrenţei
     - placentă aderentă
     - placentă accreta (fig. 1,2.)
     - placentă increta
     - placentă percreta
   - sângerarea incoercibilă din «patul» de inserţie placentar
   - hipotonie uterină care nu răspunde la tratamentul medicamentos
   - ruptura uterină
     - pe uter indemn (fig. 3)
     - pe uter cicatricial
     - ruptura comisurală propagată (fig.4), cu sau fără hematom în baza ligamentului larg
2. Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) şi/sau apoplexia utero-placentară (fig. 5,6,7,8)

Fig. 1. Placentă accreta

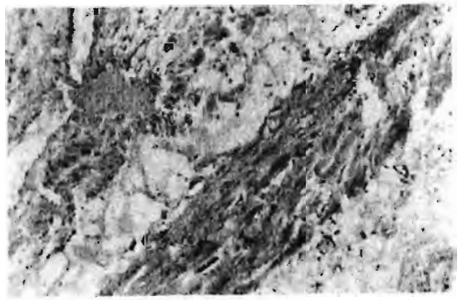


Fig. 2. Placentă accreta - microscopie : celule deciduale dispersate, edem interstiţial, hiperemie capilară, dilacerarea filetelor miometriale

Fig. 3. Ruptură uterină cu orificiul intact

cută azi drept histerectomie obstetricală sau în peripartum (2).

Deşi histerectomia uterului gravid este o procedură mutilantă, ea poate şi trebuie să fie folosită de obstetrician pentru salvarea vieţii femeii atunci când celelalte procedee s-au dovedit a fi insuficiente (3). Pornind de la caracterul ireversibil şi mutilant al histerectomiei de hemostază, în ultimele decade, progresele tehnologice şi ale tehnicilor chirurgicale, precum şi posibilităţile

Fig. 4. Ruptură uterină comisurală propagată

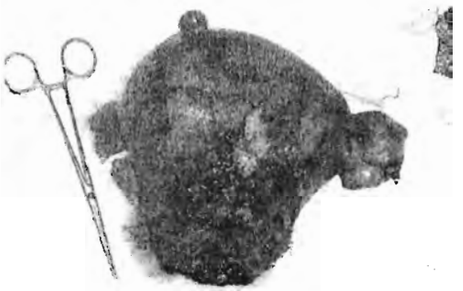


Fig. 5. Apoplexie utero-placentară

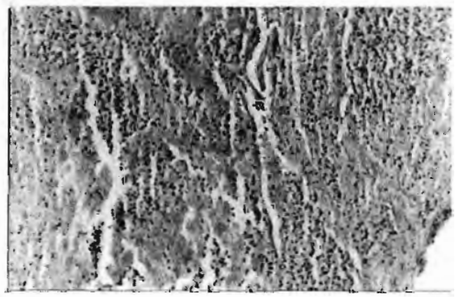


Fig. 6. Apoplexie utero-placentară : microscopie : "mareea" de hematii

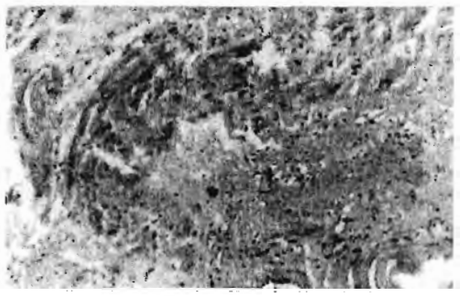


Fig. 7. Apoplexie utero-placentară - microscopie : vas de calibru mare cu tromb fibrino-hematic organizat

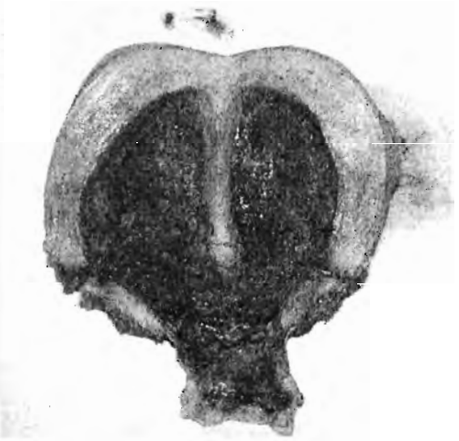


Fig. 8. Apoplexie utero-placentară

de reanimare, de reechilibrare hemodinamică, hidroelectrolitică, metabolică şi a echilibrului fluido-coagulant au condus, în ţările cu asistenţă medicală dezvoltată, la stabilirea unui protocol de conduită în care histerectomia de hemostază reprezintă ultimul mijloc, folosit după eşecul celorlalte metode terapeutice (tab. II) (4).

Embolizarea arterială a fost descrisă pentru prima oară în tratamentul sângerărilor în postpartum, în 1979, de către Brown şi colaboratorii. Datele din literatură sugerează o rată de succes comparabilă cu ligatura chirurgicală. Metoda are avantajul că nu necesită anestezie generală, aspect important la pacientul cu dezechilibre hemodinamice (4). Rata de succes este de aproximativ 97% (5).

Ligaturile chirurgicale ale arterelor ce contribuie la vascularizaţia uterină determină diminuarea fluxului sanguin uterin, având avantajul că, în paralel cu oprirea sau diminuarea sângerării, uterul rămâne viabil, iar circulaţia se reface, permiţând o recuperare a fertilităţii şi posibilitatea unei gestaţii ulterioare (4).

Cu toate acestea, rata de succes este de

TABELUL II

Metode terapeutice de hemostază peripartum

Embolizarea arterială
Ligatura arterelor hipogastrice
Ligatura arterelor uterine - ligatura unilaterală - ligatura bilaterală
Ligatura arterelor ovariene - unilaterală - bilateralăa
Tehnica B-Lynch

circa 68%, restul cazurilor necesitând histerectomia de hemostază (5).

Pentru ţara noastră, acest protocol de conduită rămâne încă în stadiul de deziderat. Embolizarea este un lux din punct de vedere tehnic, iar ligaturile arteriale se recomandă a fi efectuate de către chirurgi experimentaţi şi, mai ales, în unităţile medicale de gradul III, cu posibilitate de echilibrare metabolică, hemodinamică şi a echilibrului fluido-coagulant.

În marea majoritate a situaţiilor, opinia noastră este că histerectomia de hemostază efectuată "pertinent", înaintea instalării tulburărilor echilibrului fluido-coagulant,

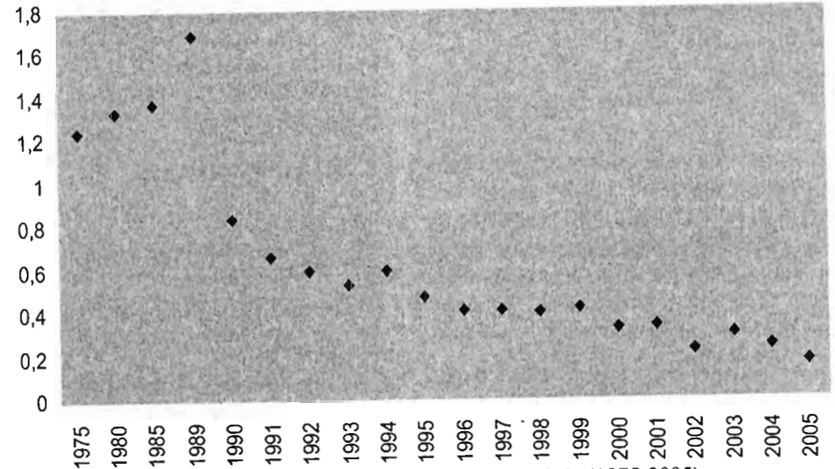


Fig. 9. Evoluţia mortalităţii materne în România (1975-2005)

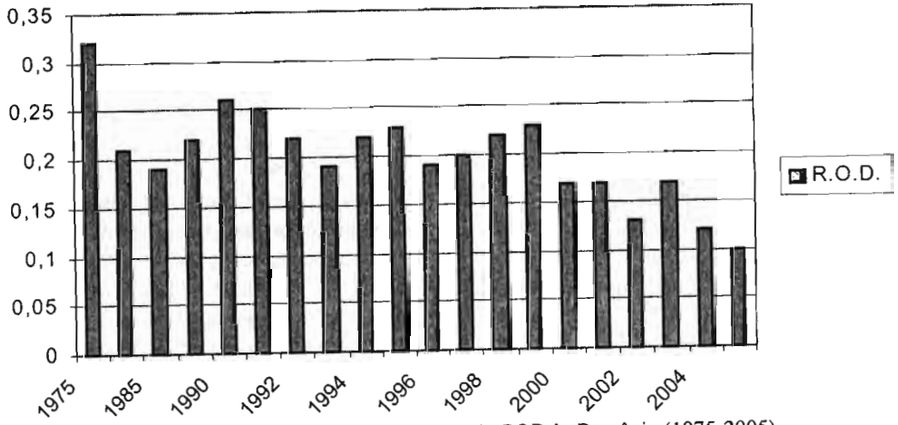


Fig. 10. Evoluţia mortalităţii materne prin ROD în România (1975-2005)

TABELUL III

Principalele cauze de deces prin risc obstetrical direct (2003-2005)

Cauza de deces	2003	2004	2005	Total
SINDROMUL HEMORAGIC	19	15	10	44 (51,7 %)
- Ruptura uterului	2	3	1	6 (13,6 %)
- Placenta praevia	1	2	2	5 (11,4 %)
- DPPNI şi apoplexia utero-placentară	4	-	2	6 (13,6 %)
- Hemoragia intrapartum (delivrenţa)		1	1	2 (4,5 %)
- Hemoragia postpartum	12	9	4	25 (56,8 %)
SINDROMULTOXENEMIC	2	4	2	8 (9,4 %)
SINDROMUL INFECŢIOS	3	2	5	10 (11,8 %)
ALTE CAUZE OBSTETRICALE	13	5	5	23 (27 %)
- Embolia arterială	7	2	1	10 (43,4 %)
- Embolia pulmonară	5	2	3	10 (43,4 %)
- Complicaţiile anesteziei		1		1 (4,3 %)
- Alte cauze	1		1	2 (8,6)

permite salvarea vieţii şi este preferabilă riscului vital.

Problema histerectomiilor de hemostază îmbracă, în România, un aspect particular, ţinând cont de situaţia mortalităţii materne în ţara noastră. După 15 ani de la schimbarea din 1989, se înregistrează o rată a acesteia comparabilă cu cea a celorlalte ţări europene (fig. 9) (6).

O particularitate interesantă este că, în acest interval de timp, mortalitatea prin ROD a rămas aproape neschimbată, menţinându-se în jurul unei valori care variază între 0,17 şi 0,22 la 1.000 de nou-născuţi vii (fig. 10). Practic, numai în ultimii 4 ani se constată o scădere semnificativă: 0,13‰ în 2002 şi în 2004, 0,10 ‰ în 2005 - cifre care analizate amănunţit pot fi, însă, discutabile (6).

O altă particularitate a mortalităţii materne în România este aceea că sindromul hemoragic reprezintă principala cauză a mortalităţii prin ROD. În ultimii 15 ani, ponderea acestuia a variat între 34,1% şi 65,8%, cu o medie de 45,6%, adică de 3 ori mai mare decât valoarea medie a ţărilor Europei Centrale şi de Est, de 4 ori mai mare decât în ţările nordice şi de 10 ori mai mare decât în ţările Europei de Vest (7).

Un studiu recent al mortalităţii materne pentru ultimii 3 ani ne arată că principala cauză de deces prin risc obstetrical direct rămâne sindromul hemoragic (tab. III).

Faptul că sindromul hemoragic, în ciuda tendinţei de scădere a mortalităţii materne prin risc obstetrical direct, se menţine la peste 51% dintre cazuri subliniază importanţa tematicii abordate; un argument suplimentar este dat de faptul ca 56,8 % dintre decesele prin sindrom hemoragic sunt asociate hemoragiei în postpartum (25 dir. totalul de 44 de cazuri) (8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentăm un studiu retrospectiv pe o durată de 16 ani, efectuat în Departamentul de Obstetrică Ginecologie şi Neonatologie "Polizu" al IOMC, în intervalul de timp 1990-2005.

În această perioadă au avut loc 53.870 de naşteri, la care s-au efectuat 60 de histerectomii de necesitate. S-au analizat indicaţiile intervenţiilor chirurgicale, conduita pre-, intra- şi postoperatorie, aspectele medicosociale şi rezultatele obţinute în scopul formulării unor concluzii pertinente pentru condiţiile din ţara noastră, în vederea scăderii mortalităţii materne.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Incidenţa histerectomiei de hemostază a fost de 0,111 la 1.000 de naşteri -adică 1/ 898 naşteri. Am considerat utilă comparaţia

TABELUL IV

Incidenţa histerectomiei de hemostază în alte ţări

1/593 naşteri – Szielona Geza (Polonia)(9)
1/628 naşteri – Libreville Hospital Center (Gabon)(10)
1/2.559 naşteri – Tay Maternity Hospital (Arabia Saudită)(2)
3/10.000 naşteri – Robert Debre Hospital (Franţa) (11)

TABELUL V

Distribuţia cazurilor în funcţie de mediul de proveniență

Mediul	Nr. cazuri
Urban	44 (73,33%)
Rural	16 (26,67%)
Total	60 (100%)

TABELUL VI

Distribuţia cazurilor în funcţie de vârstă

Vârsta mamei	Nr. cazuri
18-25 ani	14 (23,33%)
26-42 ani	46 (76,67%)
Total	60 (100%)

cu câteva date din literatură (tab. IV). Datele sunt puţin relevante, dar singurul aspect care trebuie subliniat este cifra apropiată înregistrată în Polonia, ceea ce sugerează o similaritate între frecvenţa înregistrată în ţările din centrul şi estul Europei, cu aceea relevată de studiul nostru.

2. Cauzele care au condus la histerectomia de hemostază prezintă o similaritate statistică în ţările central şi est europene – de exemplu, în Polonia se înregistrează următoarele cauze: patologie placentară - 61,1%, atonie uterină - 13,8%, ruptură uterină - 11,1%. În schimb, în ţările Europei de Vest cauza principală este atonia uterină, urmată de patologia placentară (12).

3. Datele epidemiologico-sociale ale cazurilor studiate sunt prezentate în tabelele V şi VI.

4. Rezultatele au fost mai mult decât satisfăcătoare, lotul studiat neînregistrând niciun caz de deces matern şi nici complicaţii intra- sau postoperatorii. Acest lucru este deosebit de important, pentru că histerectomia obstetricală de hemostază nu este o operaţie obişnuită şi, de cele mai multe ori, ridică probleme deosebite de tehnică operatorie:

- Miometrul şi vasele miometriale sunt îngroşate şi angorjate cu sânge,(4) făcând vizualizarea acestora mai dificilă;

- Incidenţa complicaţiilor, mai ales cele ale aparatului urinar, este crescută (până la 5%) (4);

- Sângerarea este deseori importantă, uneori chiar masivă, putând conduce la o coagulopatie de consum; datele din literatură (4) arată o pierdere medie de circa 2.500-3.000 de ml de sânge, 86% dintre cazuri necesitând transfuzie perioperatorie, cu o medie de 6,6 unităţi de sânge per pacientă (4);

- În multe cazuri este este necesară menţinerea tratamentului tulburărilor de echilibru fluido-coagulant;

- În fine, un aspect deosebit de important din punctul nostru de vedere este cel al reintervenţiei după histerectomia de hemostază. Aceasta trebuie făcută cu multa meticulozitate şi strict în cazul în care există certitudinea unui deficit de hemostază chirurgicală. În cazul în care sângerarea se asociază unei tulburări a echilibrului fluido-coagulant, intervenţia este clar contraindicată, efectuarea acesteia conducând către o agravare a echilibrelor fragile în care se află bolnava, rezultatul fiind de cele mai multe ori exitusul.

În lotul analizat de noi, cu mortalitate 0, nu am avut niciun caz de reintervenţie chirurgicală. Din cele 60 de cazuri, 3 au prezentat sângerare apreciabilă la interval de timp foarte scurt după histerctomia de hemostază. În toate cazurile, intervenţia a

fost efectuată de o echipă experimentată, ceea ce a permis excluderea erorilor de tehnică chirurgicală, iar investigaţiile paraclinice au evidenţiat coagulopatie de consum. În toate cazurile s-a administrat f.VII activat recombinat (Novoseven), în doze de 90 μg/kgc, până la oprirea sângerării, finalul fiind fericit (13).

CONCLUZII

1. Histerectomia de hemostază, deşi manevră mutilantă, reprezintă de multe ori singura soluţie pentru salvarea vieţii gravidelor cu sângerare masivă la naştere.

2. Tehnicile alternative, în special embolizarea arterială, reprezintă o soluţie care nu este la îndemâna secţiilor de Obstetrică Ginecologie din România.

3. Ligaturile arteriale sunt indicate numai în unităţile cu echipe chirurgicale foarte bine pregătite şi cu servicii de terapie intensivă experimentate, care să dispună în momentul alegerii procedurii de toate substanţele necesare reechilibrării volemice, hidroelectrolitice, metabolice şi a echilibrului fluido-coagulant.

4. Hemoragia obstetricală impune rezolvarea cazului prin intervenţia unei echipe multidisciplinare, care are ca scop resuscitarea şi amendarea urgentă a cauzei sângerării.

BIBLIOGRAFIE

1. Sturdee DW, Aushton DI. Caesarian and postpartum hysterectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1986, 93; 270-274.
2. Alsayali ARA, Baloul SMA. Emergency obstetrics hysterectomy. 8 year review. *Ann Saudi Med* 2000; 20 (5-6): 454-457.
3. Diouf ADR. Emergency obstetrics hysterectomy. *Contraception Fertile Sex* 1998; 2: 167-172.
4. Sarna MC, Hess P, Takoudes TC, Chaudhury AK. Postpartum hemorrhage. In: Datta S editor. *Anaesthetic and Obstetric Management of High Risk Pregnancy*. III[rd] ed. New York: Springer, 2004, 111-132.
5. Wenham J, Matijevic R. Postpartum hysterectomies: revisited. *J Perinat Med* 2001; 29 (3): 260-265.
6. Nicolescu SM, Bănceanu G. Mortalitatea maternală prin sindrom hemoragic în Romania: o retrospectivă a ultimelor 3 decenii (1975-2004). *Obstetrica Ginecologia* 2005; III (2): 101-103.
7. Nicolescu SM, Bănceanu G. De ce hemoragia este principala cauză de deces prin risc obstetrical direct în România. *Obstetrica Ginecologia* 2005; III (2): 9-14.
8. Bănceanu G, Nicolescu SM. Analiza mortalităţii materne în România 2003-2005. Simpozion M.S.P. şi U.N.F.P.A.
9. Rabenda-Lacka K., Wilozynsky YSA. Obstetrical Gynecology. *Gynecol Polska* 2003; 74 (12): 1521-1525.
10. Mayi-Tsinga S, Pither SSA. Emergency obstetrical hysterectomy. *Sante* 2004; 4 (2): 84-92.
11. Reyal F, Deffarges J, Luton S. Severe postpartum hemorage; descriptive study at the "Robert Debre" Hospital Maternity. *J Gynecol Biol Reprod* 2002; 31 (4): 358-364.
12. Sergent F, Rosch B, Verspeych E. Intractable postpartum hemorrages; where is the place of vascular ligation, emergency peripartum histerectomy or arterial embolisation. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32 (4): 320-329.
13. Dumitru G, Bănceanu G. Menoragiile obstetricale însoţite de tulburări de coagulare. *Obstetrica Ginecologia* 2005; LIII: 85-89.

HERNIA INTERNĂ - O CAUZĂ RARĂ DE OCLUZIE INTESTINALĂ

Iulia Munteanu, C. Burcoveanu, Irina Ştefănescu, S. Pădureanu, Camelia Chifu, M. Bărbuşelu, Cr. Dragomir
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie

INTERNAL HERNIA - AN INTRAOPERATIVE SURPRISE DIAGNOSIS (Abstract): Internal hernia is rare its frequency ranging between 0.6 and 5.8%. It results from the protrusion of one or more abdominal viscera (usually small bowel) through an intraperitoneal opening. The opening can be normal (e.g. Winslow foramen), congenital (paraduodenal fossa, ileocecal fossa), or abnormal anatomical entities (after trauma or surgery). The clinical diagnosis of internal hernia is difficult because of the lack of specific signs and symptoms. There is a 63.6% lifetime risk of strangulation and bowel ischemia. In such cases, computed tomography is essential in the preoperative diagnosis because of the high mortality rate (20%) (which justifies its costs). Key words: INTERNAL HERNIA, PERITONEAL FOSSA, INTESTINAL OBSTRUCTION

Herniile interne sunt reprezentate de angajarea intraabdominală a unui viscer (de obicei intestin subţire) în fosetele naturale ale cavităţii peritoneale sau la nivelul unui defect de origine congenitală sau iatrogenă:

- Hernia lui Treitz → în hiatul Winslow
- Hernia Rieux → parasigmoidiană
- Hernia Landzert → în fosetele-paraduodenale
- Hernia Peterson → produsă prin breşa mezocolică efectuată pentru anastomozele gastrointestinale.

Sunt hernii rare cu o frecvenţă cuprinsă între 0,6-5,8 % (1).

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta I.E., în vârstă de 20 ani, cu domiciliu stabil în mediul rural - Rediu, se internează în regim de urgenţă în Clinica a III-a Chirurgie în august 2005 (21.08 - 27.08. 2005) pentru dureri permanente în fosa iliacă dreaptă, greţuri, vărsături alimentare, scaune diareice.

Debutul simptomatogiei s-a realizat brusc, în urmă cu 72 ore, bolnava prezentându-se în Unitatea de Primire a Urgenţelor - Sf. Spiridon unde s-au instituit perfuzii cu antispastice şi antiinflamatorii în urma cărora simptomatologia s-a ameliorat, fiind orientată către domiciliu cu diagnosticul "Diverticulită, Infecţie urinară"pentru care s-au recomandat anti-spastice şi antiinflamatorii.

Examenul clinic general efectuat la internare evidenţiază o pacientă palidă agitată, cu un abdomen meteorizat, dar elementul clinic dominant era durerea vie prezentă spontan, accentuată de tuse şi palpare, localizată în fosa iliacă dreaptă; la schimbarea poziţiei din clino- în ortostatism bolnava prezintă o stare lipotimică.

Investigaţiile paraclinice efectuate evidenţiază:

18.VIII.2005 prima prezentare în U.P.U:
L = 11.600/mm^3
Tr = 266.000/mm^3
Hb = 12,5g/l
Ht = 38%
Sediment urinar: rare leucocite şi epitelii
După 6 ore:
L = 8.000/mm^3

Ht = 35%
Hb = 11,7g/l
Tr = 250.000/mm^3
Eco abdominală: F.I.D. fără modificări; RD, RS eco normal; absenţa lichidului liber în cavitatea peritoneală.
21.VIII.2005
L = 8.900/mm^3
Hb = 12,1g/l
Ht = 37,2%
Tr = 253.000/mm^3
Sumar de urină: albumină, glucoză absent, rare leucocite, relativ frecvente epitelii, prezenţă floră. Eco abdominală F.I.D. fără modificări; ficat, RD, RS normale; colecist parţial golit postprandial ; absenţa lichidului liber în cavitatea peritoneală; cavitate uterină goală.

Radiografie abdominală simplă: uşoară distensie a anselor intestinale subţiri.

Urocultura: infecţie urinară cu *Escherichia coli*.

În cursul spitalizării se practică reechilibrare hidroelectrolitică, medicaţie antalgică şi antiinflamatorie, dar tabloul clinic este dominat de persistenţa şi accentuarea durerii în fosa iliacă dreaptă.

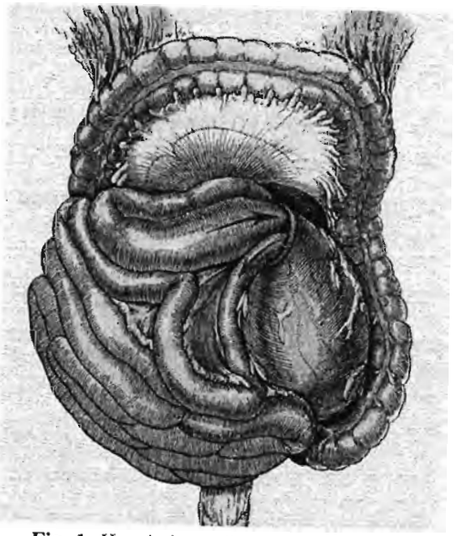


Fig. 1. Hernie internă paraduodenală (7)

Laparotomia evidenţiază antepenultima ansă ileală angajată într-o fosetă paracecală subileală, între braţele ansei fiind un apendice normal conformat; ileonul proximal era destins,iar ultima ansă ileală situată sub obstacol era goală, nemodificată morfologic; la nivelul şanţului de strangulare ansa prezintă un perete subţiat, dar viabil; s-a practicat reducerea ansei, visceroliza, secţionarea inelului de strangulare şi apendicectomie.

Evoluţia post-operatorie a fost simplă, bolnava externându-se vindecat chirurgical la 5 zile post-operator.

DISCUŢII

Herniile interne sunt rare. Pe un studiu efectuat pe 415 cazuri de hernii externe strangulate (2) s-a întâlnit doar un singur caz de hernie internă strangulată. Incidenţa este variabilă, de 1-2%; incidenţa bazată pe diagnosticul necroptic este de 0,2-2%. Diagnosticul preoperator este dificil de precizat datorită lipsei semnelor şi simptomelor specifice; reprezintă în 5,8% din cazuri cauza de ocluzie intestinală pentru ca în 0,2-0,9% din cazuri este interesat intestinul subţire. Herniile interne se complică cu

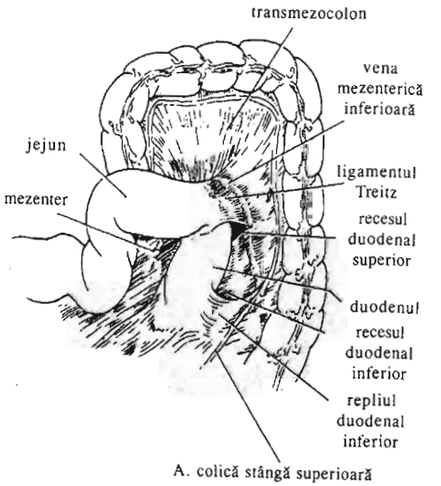


Fig. 2. Recesuri peritoneale paraduodenale (5)

ocluzie intestinală acută în 2-8% din cazuri (3). Majoritatea herniilor interne sunt considerate congenitale pentru că se produc la nivelul unor fosete sau recesuri ale cavităţii peritoneale, inconstante, datorate fie unui defect de acolare a mezoului primitiv (exces sau lipsă) în cursul dezvoltării embrionare, sau vaselor sanguine care ridică peritoneul.

Principalele recesuri sunt cele din vecinătatea porţiunii ascendente a duodenului:

- recesul duodenal superior situat superior şi lateral de D IV, delimitat de plica duodenală superioară şi vena mezenterică inferioară;
- recesul duodenal inferior situat inferolateral de D IV, delimitat de plica duodenală inferioară şi vena mezenterică inferioară;
- recesul duodeno-jejunal superior delimitat de flexura duodeno-jejunală, mezocolonul transvers şi vena mezenterică superioară;
- recesul duodeno-jejunal inferior delimitat de plica duodeno-jejunală întinsă între D IV şi prima ansă jejunală;
- recesul retroduodenal situat posterior de D IV şi D III format prin lipsa de acolare a mezoduodenului;
- recesul mezenterico-parietal al lui Waldayer localizat posterior de artera mezenterică superioară şi inferior de D III; poate fi găsit în 1% din cazuri la necropsie(4)

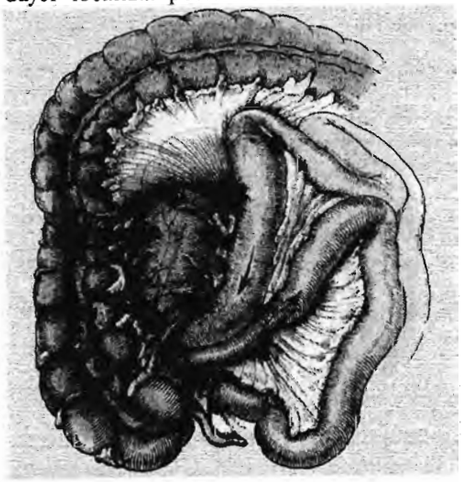


Fig. 3. Hernie internă paracecală (8)

La nivelul unghiului ileo-colic peritoneul ceco-apendicular este ridicat în anumite locuri de vase şi delimitează:

- foseta ileo-cecală superioară-delimitată de repliul mezenterico-cecal şi unghiul ileo-cecal;
- foseta ileo-cecală inferioară – inconstantă, cuprinsă între repliul ileo-cecal şi mezo-apendice;
- foseta retrocecală – formată prin acolarea incompletă a cecului la peritoneul parietal posterior;

La nivelul mezosigmoidului se formează hernia intersigmoidiană cu orificiul orientat inferior, la unirea celor două rădăcini ale mezocolonului pelvin, în faţa arterei iliace comune stângi.

Herniile produse prin aceste fosete,ca şi cele produse prin hiatului Winslow sunt considerate hernii adevărate pentru că sacul herniar este format din peritoneul fosei respective; în afara acestora sunt hernii interne produse prin orificii normale: transmezenterice, transmezocolice, transomentale, prin ligamentul larg; aceste orificii se pot realiza prin ruptura acestor mezouri pe anomalii vasculare.

În ordinea frecvenţei, cele mai des întâlnite sunt herniile interne paraduodenale în

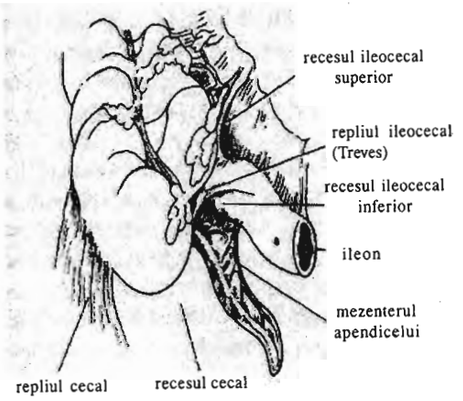


Fig. 4. Recesuri peritoneale paracecale (8)

50% din cazuri (5); în 75% din cazuri apar în foseta paraduodenală Landzert; herniile interne prin hiatul Winslow reprezintă 40% din total; herniile paracecale 10%, iar cele intersigmoidiene sub 5%.

Dificultatea diagnosticului de hernie internă este recunoscută; este un diagnostic preoperator rar, din lipsa semnelor şi simptomelor specifice, de regulă diagnosticul de hernie internă necomplicată este precizat doar de laparotomie, iar în cazul herniilor strangulate diagnosticul preoperator este cel de ocluzie intestinală care pune indicaţia operatorie. Sunt autori (5) care afirmă că ar fi sugestive pentru diagnostic evidenţierea din istoric a atacurilor dureroase abdominale intermitente, crampelor abdominale, discomfortului abdominal, vărsăturile postprandiale, distensia abdominală (1,7), formaţiune palpabilă abdominală care dispare - "fantomă"; datele de laborator nu contribuie la precizarea diagnosticului preoperator, dar în 8,2% din cazuri predomină neutrofilia (8).

În diagnosticul preoperator al herniei interne imagistica este esenţială; examenul C.T.efectuat cu substanţă de contrast, poate evidenţia axul vascular mezenteric şi ansele intestinale dilatate proximal (în cazul intestinului subţire); efectuarea examenului C.T. în preoperator pentru obiectivarea diagnosticului este justificată de mortalitatea asociată mare de 10-15% (2).

CONCLUZII

Hernia internă prezintă un risc crescut de strangulare şi infarctizare intestinală; pe un studiu de 11 pacienţi 63,6% au prezentat strangulare şi necroză intestinală (8).

Tratamentul chirurgical este particularizat de necesitatea desfiinţării obligatorii a fosetei peritoneale; în mare parte din cazuri inelul de strangulare nu poate fi secţionat, fiind compus din vase importante: în herniile hiatului Winslow inelul de strangulare înglobează pedicului hepatic, în cele paraduodenale drepte vasele mezenterice superioare, iar în cele paraduodenale stângi, vasele mezenterice inferioare.

Reducerea anselor intestinale din sacul herniar se realizează prin tracţiune uşoară şi prelungită; în herniile paracecale şi intersigmoidiene reducerea herniei poate fi facilitată prin debridarea inelului de strangulare.

După reducerea herniei, închiderea defectului cavităţii peritoneale trebuie făcută întotdeauna prin sutura peritoneului pentru înlăturarea riscului recidivei.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiriac M, Zamfir M. Antohe DS. *Anatomia trunchiului*. vol II. Iaşi: Lito UMF, 1991, 112.
2. Chan CK, Waidbak C, Wu RH, Chang JM. Combined transmezocolic-transomental internal hernia. *AJR* 2005; 184: 1532-1534.
3. Caloghera C. *Chirurgie de urgenţă*. Bucureşti: Ed. Antile, 1993.
4. Amarte GS, Fantes B, Paggeti RS, Loreto MR, Meatta P, Birabini D. Strangulated internal hernia through the lesser omentum with intestinal necrosis - a case report. *Medical Journal Sao Paulo* 2002; 120: 84-86.
5. Patunţ M. *Herniile abdominale*. Bucureşti: Ed. Militară, 1989.
6. Blachar A, Federic MP Internal hernia,an increasingly common cause of small bowel obstruction. *Semin Ultrasound CT M R* 2002; 23: 174-183.
7. Amarte G, Fantes B, Paggeti RS et al. Strangulated internal hernia through the lesser omentum with intestinal necrosis. Case report. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 84-86.
8. Fumkawa A, Yamasaki M, Takahashi M et al. CT diagnosis of small bowel obstruction: scanning technique, interpretation and roleinthe diagnosis. *Semin Ultrasound CT M R* 2003; 24: 48-52.
9. Ynaue Y, Shibata T, Ishida T. CT of internal hernia through a peritoneal defect of the pouch of Douglas. *AJR* 2002; 179: 1305-1306.

CHIST OVARIAN ASOCIAT CU SARCINA CONDUITĂ CONSERVATIVĂ ŞI CHISTECTOMIE INTEMPESTIVĂ ULTERIOARĂ. CAZ CLINIC

V.I. Tica, Aneta Tomescu, Elvira Russu, M. Beghim, Irina Tica, L. Şerbănescu, S. Bafani
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judetean de Urgenţă Constanţa
Clinica Obstetrică - Ginecologie I

OVARIAN CYST AND PREGNANCY. CONSERVATIVE MANAGEMENT AND CONSECUTIVE EMERGENCY CYSTECTOMY. CASE REPORT (Abstract): The association of an ovarian cyst with pregnancy is relatively rare; it may result in serious maternal and fetal complications and its treatment is still controversial. We present a case in which the rarity is given by the association of an 11cm - serous right ovarian cyst (with signs of torsion) with a monofetal 6 gestation week - pregnancy, by the initial conservative management and by the subsequent laparotomy and cystectomy at 16 gestational weeks, required by the acute abdominal pain caused by the torted cyst. The approach was initially conservative followed by laparotomy and cystectomy at 16 gestation weeks, required by the acute abdominal pain caused by the torsive cyst. Pregnancy was, afterwards, uneventful and the patient delivered vaginally, at term, a 3200 g healthy girl. Management options of such a case are discussed. **Key words**: OVARIAN CYST, TORSION, PREGNANCY, CONSERVATIVE TREATMENT, CYSTECTOMY

Asocierea chistului ovarian cu sarcina monofetală este considerată rară (1); ea variază în incidenţă, după diverşi autori, între 1/200 (2) şi 1/600 (3) naşteri sau 1/1300 sarcini care necesită laparotomie (2). Deşi de multe ori o patologie „benignă", ea poate avea consecinţe grave materno-fetale (3), uneori, prin complicaţii, chiar fatale (4). Atitudinea, în funcţie de aspectul ecografic, clinică şi vârsta gestaţională (5), este variată şi rămâne, în unele cazuri, controversată (2,6). Prezentăm, în continuare, un caz de chist ovarian asociat cu sarcina, datorită rarităţii patologiei în general şi a evoluţiei cazului în particular precum şi datorită situaţiei sale clinico-manageriale care îl plasează în zona de controverse.

CAZ CLINIC

Pacienta, nulipară, în vârstă de 28 ani se internează în clinică pentru dureri lombo-abdominale, greţuri şi vărsături. Dintre antecedente reţinem un chiuretaj uterin pentru o sarcina oprită în evoluţie la 6 săptămâni de amenoree (SA).

Examenul clinic stabileşte diagnosticul de sarcină 6-7 SA (uter discret sensibil) cu formaţiune anexială dreaptă (11/8 cm), moderat sensibilă. Examenul hematologic este în limite normale. Examenul de urină ridică suspiciunea unei infecţii urinare, confirmată ulterior prin urocultură: *E. coli* - polisensibil. Examenul ecografic evidenţiază un uter retroversat, cu sac gestaţional prezent, bine conturat, cu diametrul de 25 mm;

Fig. 1. Uter retroversat cu sac gestaţional şi embrion cu lungime cranio-caudală de 11 mm, cu activitate cardiacă prezentă; chist ovarian drept de 11/8 cm

embrion unic, cu activitate cardiacă prezentă, lungime cranio-caudală de 11 mm; formaţiune laterouterină dreaptă 11/8 cm, bine conturată şi delimitată, omogenă, transonică (chist ovarian); fină lamă de lichid în Douglas (fig. 1, 2).

Diagnosticul de internare este, deci, de sarcina de 6-7 SA în evoluţie, ameninţare de avort, tumoră ovariană dreaptă (în observaţie chist). Este ridicată suspiciunea unui stadiu de torsiune a chistului.

După explicarea opţiunilor terapeutice, a posibilelor complicaţii şi datorită dorinţei de păstrare a sarcinii de către pacientă (care refuză o eventuală intervenţie chirurgicală), coroborată cu vârsta de gestaţie, se adoptă o atitudine consevatoare. Se indică un tratament antispastic, progestativ (progesteron micronizat) şi antiinfecţios, conform antibiogramei culturii din urină (nitrofurantoin). Urocultura de control atestă dispariţia germenului urinar. Chistul îşi amendează simptomatologia. Sarcina evoluează bine în continuare.

La 16-17 SA pacienta prezintă din nou simptomatologia algică, de această dată importantă, legată de chistul ovarian. În faţa semnelor de torsiune şi luând în considerare vârsta gestaţională se decide intervenţia

Fig. 2. Lamă de lichid în Douglas - 1,5 cm

chirurgicală care pune în evidenţă torsiunea chistului. Se realizează chistectomie sub anestezie rahidiană iar rezultatul histopatologic extemporaneu şi, ulterior, după includere la parafină, confirmă chistul seros. Pacienta are o evoluţie postoperatorie favorabilă, sub tratament antispastic şi progestativ.

Sarcina, atent monitorizată, decurge normal până la termen, când pacienta naşte pe cale vaginală o fetiţă sănătoasă de 3200g. Lăuzia este de asemenea normală.

DISCUŢII

Raritatea cazului derivă din mai mulţi factori care, în situaţia prezentată, se însumează. Chistul ovarian asociat sarcinii este, aşa cum spuneam mai sus, o entitate relativ rară, cu variaţii chiar şi pentru aceiaşi autori - între 4,1% (7) şi 1/536 naşteri (8). Chistadenomul benign este şi mai rar - 20% dintre formaţiunile ovariene pergestaţionale (3). Dimensiunile corespunzătoare cazului prezentat îi restrâng în continuare incidenţa: peste 80% dintre chisturi sunt sub 3 cm (9). Pe de altă parte, majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, descoperite la examenul ecografic de rutină (1,3) şi majoritatea se rezolvă spontan înainte de 16SA (3) - ambele aserţiuni fiind în contradicţie cu situaţie clinică prezentată. Sunt, de asemenea, doar câteva studii în literatură care să ateste, ca în cazul nostru, necesitatea intervenţiei chirurgicale după o iniţială opţiune conservatoare, în faţa unei suspiciuni de torsiune (10).

Chistul ovarian, în acest caz, a fost uni-

lateral - deşi se descriu şi situaţii cu bilateralitate (11,12,13,14). Dimensiunea, deşi importantă clinic, a fost departe de unele relatări din literatură (10,15) - unele de peste 30cm în diametru (16). Datorită nuliparităţii, nu a putut fi explorată o posibilă recurenţă (11,13). Cazul nu a implicat alte situaţii descrise în cauzalitatea / asocierea patologiei, precum stimularea ovariană (17), gemelaritate, molă sau erythroblastosis fetalis (1). Nu poate fi eliminată însă ipoteza sensibilităţii ovariene crescute la gonadotropinele corionice (11).

Diagnosticul nu a fost unul dificil, deşi el prezintă, preoperator, un grad ridicat de dificultate pentru unii autori, în special în sarcina avansată (4). Imaginea ecografică a fost sugestivă pentru benignitate (2,3,5,6,9) şi nu ne-a determinat să apelăm la investigaţii noninvazive mai precise dar mai costisitoare, cum ar fi RMN (2). Ecografia vaginală Doppler color ar fi putut fi ajutor preţios în depistarea malignităţii într-o situaţie ecografică controversată, ceea ce nu poate fi afirmat despre markerii tumorali (2).

Nu am înregistrat alte complicaţii asociate chistului ovarian în sarcină şi descrise în literatură, precum disgravidie emetizantă formă gravă, intratabilă (12), virilizare, hipotiroidism (18) sau obstrucţie ventilatorie (19).

Decizia iniţială de tratament conservator a fost, desigur, influenţată de dorinţa pacientei - cu o sarcină oprită în evoluţie în antecedente, dar şi de riscul mai mare de oprire a sarcinii în primul trimestru în cazul intervenţiei chirurgicale (2,8,20). O justificare suplimentară a fost şi tendinţa semnificativă statistic de reducere a frecvenţei chisturilor ovariene, corelată cu creşterea vârstei gestaţionale (8). Opţiunea conservatoare este descrisă în literatură (13), bazată pe criteriile de siguranţă ecografică (5), pentru chisturile cu dimensiuni sub 5 cm şi, pentru unii, şi la cele între 5 - 10 cm (5,21). Sunt însă autori care contestă această atitudine, raportând chiar până la 50% dintre aceste tumori ca procese tumorale (2,6) şi care consideră justificată excizia la diametre de peste 8cm sau în cazul unor semne de apel ecografice - formaţiuni multiloculare, cu pereti groşi sau cu structură mixtă (6). Ar fi fost, din punct de vedere al dimensiunii chistului, justificată intervenţia chirurgicală - contrazisă însă de riscul crescut de avort şi de dorinţa pacientei. Tratamentul conservator a implicat şi posibile complicaţii dintre care cele mai importante ar fi putut fi avortul - până la 25% după unii autori (8), torsiunea (2,4,7,11,22), ruptura - eventual cu hemoperitoneu (4,22) - sau sângerarea, chiar în ultimul trimestru de sarcină (23).

O soluţie „intermediară" ar fi fost aspiraţia chistului (ecoghidată) utilizată de unii autori (17) şi care ar fi putut oferi, fără impactul operator, beneficiul exmenului citologic (10). Nu am optat pentru această tehnică datorită eficienţei moderate şi a riscului de recidivă. Astfel, sunt descrise, după puncţie, anexectomie pentru torsiune (24), intervenţii chirurgicale - până în 50% din cazuri (20), uneori chiar în lăuzie (25).

Evoluţia pacientei până la 16SA nu a fost corelată cu creşterea în volum a chistului, uneori chiar rapidă, aşa cum este descrisă de unii autori (26,27). Ea, însă, s-a complicat cu torsiunea formaţiunii - cea mai frecventă complicaţie după mulţi autori (2) şi care este descrisă ca posibilă etiologie de abdomen acut în sarcină (7,11,14), uneori chiar cu consecinţe dramatice (4). Cazuri precum cel descris în această prezentare nu sunt frecvente. Totuşi, am găsit în literatură o situaţie asemănătoare în care o pacientă cu chist ovarian şi sarcină de 10SA, tratată conservator, a trebuit operată peste 4 săptămâni pentru abdomen acut (10). Decizia noastră operatorie a fost luată în faţa persistenţei chistului peste 16SA (2), a semnelor clinice, a riscurilor - uneori apărute doar în ultimul trimestru (26) - şi a vârstei gestaţionale care, la peste 16SA presupunea preluarea funcţiei luteale de către placentă. Există un caz recent raportat cu ovarectomie bilaterală la 16SA şi evoluţie consecutivă normală a sarcinii şi instalarea lactaţiei (28).

Laparotomia exploratorie şi terapeutică a fost descrisă (11) şi asociată, în această patologie, cu diverse proceduri - de la chistectomie (10) la ovarectomie, chiar bilaterală (28) şi până la anexectomie (14). Există chiar raportate chistectomii cu ocazia cezarienei realizată, prematur, la 36SA (26). Desigur, ar fi existat şi opţiunea laparoscopică, a cărei pondere creşte în prezent (7,3) datorită posibiltăţii realizării aceloraşi proceduri (29,27,22,30) cu reducerea spitalizării, a complicaţiilor postoperatorii şi a morbidităţii materno-fetale (31). Intervenţia laparoscopică are o deosebită valoare pentru femeile tinere, la care păstratrea fertilităţii ulterioare este foarte importantă (7).

Evoluţia pacientei a fost bună, deşi a existat riscul avortului, considerat de către unii autori de 16% (8). Am optat pentru un tratament progestativ profilactic cu toate că aceeaşi autori contestă beneficiul unei asemenea atitudini (8).

CONCLUZIE

Cazul clinic prezintă o formă relativ rară de asociere a unui chist ovarian seros drept de 11cm, cu tendinţă la torsiune, cu o sarcină monofetală în care, la 6-7 SA s-a optat pentru un tratament consevator dar care, la 16-17 SA s-a complicat cu torsiunea chistului şi a necesitat laparotomie cu chistectomie. Evoluţia sarcinii a fost, ulteror, fără incidente până la naşterea la termen, pe cale vaginală, a unei fetiţe de 3200 g, sănătoasă.

BIBLIOGRAFIE

1. Barad DH, Gimovsky ML, Petrie RH, Bowe ET. Diagnosis and management of bilateral theca lutein cysts in a normal term pregnancy. *Diagn Gynecol Obstet* 1981; 3 (1): 27-30.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
3. Patacchiola F, Collevecchio N, Di Ferdinando A, Palermo P, Di Stefano L, Mascaretti G. Management of ovarian cysts in pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26 (6): 651-653.
4. Huang PH, Tsai KB, Tsai EM, Su JH. Hemorrhagic corpus luteum cyst torsion in term pregnancy: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19 (2): 75-78.
5. Thornton JG, Wells M. Ovarian cysts in pregnancy: does ultrasound make traditional management inappropriate? *Obstet Gynecol* 1987; 69 (5): 717-721.
6. Hogston P, Lilford RJ. Ultrasound study of ovarian cysts in pregnancy: prevalence and significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93 (6): 625-628.
7. Garzarelli S, Mazzuca N. One laparoscopic puncture for treatment of ovarian cysts with adnexal torsion in early pregnancy. A report of two cases. *J Reprod Med* 1994; 39 (12): 985-986.
8. Hill LM, Johnson CE, Lee RA. Ovarian surgery in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122 (5): 565-569.
9. Hill LM, Connors-Beatty DJ, Nowak A, Tush B. The role of ultrasonography in the detection and management of adnexal masses during the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (3 Pt 1): 703-707.
10. Haddad A, Mulvany N, Billson V, Arnstein M. Solitary luteinized follicle cyst of pregnancy. Report of a case with Cytologic findings. *Acta Cytol* 2000; 44 (3): 454-458.
11. al-Harbi O, al-Saleem A, al-Tayeb O, Giangreco AB. Recurrent bilateral theca lutein cysts in association with normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11 (3): 222-224.

12. Gherman RB, Mestman JH, Satin AJ, Goodwin TM. Intractable hyperemesis gravidarum, transient hyperthyroidism and intrauterine growth restriction associated with hyperreactio luteinalis. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48 (7): 553-556.
13. Teoh SH, Teoh LS, Teng WC. Conservative management of recurrent bilateral ovarian cysts in pregnancy: a case report. *Singapore Med J* 2003; 44 (10): 536-538.
14. Upadhyaya G, Goswami A, Babu S. Bilateral theca lutein cysts: a rare cause of acute abdomen in pregnancy. *Emerg Med Australas* 2004; 16 (5-6): 476-477.
15. Clement PB, Scully RE. Large solitary luteinized follicle cyst of pregnancy and puerperium: A clinicopathological analysis of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1980; 4 (5): 431-438.
16. Wang XY, Vinta MK, Myers S, Fan F. Solitary luteinized follicle cyst of pregnancy and puerperium. *Pathol Res Pract* 2006; 202 (6): 471-473.
17. Murase T, Imai A, Itoh N, Tamaya T. Ultrasonically guided follicular aspiration during a pregnancy with massive ovarian cysts following ovulation induction by gonadotropins. *Fertil Steril* 1993; 59 (5): 1132-1134.
18. Bakri YN, Bakhashwain M, Hugosson C. Massive theca-lutein cysts, virilization, and hypothyroidism associated with normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(2): 153-155.
19. Beng DT, Choon LT. Mechanical obstruction to ventilation from an ovarian cyst during pregnancy. *Can J Anaesth* 1991; 38 (4 Pt 1): 496-498.
20. Caspi B, Ben-Arie A, Appelman Z, Or Y, Hagay Z. Aspiration of simple pelvic cysts during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49 (2): 102-105
21. Caspi B, Levi R, Appelman Z, Rabinerson D, Goldman G, Hagay Z. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (3): 503-505.
22. Loh FH, Chua SP, Khalil R, Ng SC. Case report of ruptured endometriotic cyst in pregnancy treated by laparoscopic ovarian cystectomy. *Singapore Med J* 1998; 39 (8): 368-369.
23. Miller EI, Thomas RH, Applegate JW. Persistant corpus luteum cyst of pregnancy: sonographic evaluation of cause of third trimester bleeding. *J Clin Ultrasound* 1978; 6 (3): 187-188.
24. van Oppen AC, Holm JP, Trimbos JB, Kazzas BA. Conservative management of an ovarian cyst in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31 (4): 371-375.
25. Guariglia L, Conte M, Are P, Rosati P. Ultrasound-guided fine needle aspiration of ovarian cysts during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82 (1): 5-9.
26. Fang YM, Gomes J, Lysikiewicz A, Maulik D. Massive luteinized follicular cyst of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1218-1221.
27. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Seow KM. Successful laparoscopic management of a huge ovarian tumor in the 27th week of pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2003; 48 (10): 834-836.
28. Villaseca P, Campino C, Oestreicher E, Mayerson D, Seron-Ferre M, Arteaga E. Bilateral oophorectomy in a pregnant woman: hormonal profile from late gestation to post-partum: case report. *Hum Reprod* 2005; 20 (2): 397-401.
29. Chung MK, Chung RP. Laparoscopic extracorporeal oophorectomy and ovarian cystectomy in second trimester pregnant obese patients. *JSLS* 2001; 5 (3): 273-277.
30. Nezhat F, Nezhat C, Silfen SL, Fehnel SH. Laparoscopic ovarian cystectomy during pregnancy. *J Laparoendosc Surg* 1991; 1 (3): 161-164.
31. Mathevet P, Nessah K, Dargent D, Mellier G. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108 (2): 217-222.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 2

IMPLICAŢII ALE ZINCULUI LA NIVELUL CREIERULUI

Diana Ciubotariu, M. Nechifor
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Farmacologie

ZINC INVOLVEMENTS IN THE BRAIN (Abstract): Central nervous system (CNS) concentrates almost 10% of total zinc in the human body. Imbalances in zinc concentration are associated with numerous CNS diseases. Zinc deficiency is associated with nervous anorexia, major depression, cognitive impairment, and uncontrolled behavior. Our data reveal that plasma zinc concentration is decreased in major depression and it significantly increases following sertraline or amitriptyline treatment. Also, we found that $ZnCl_2$ administration while inducing morphine-dependence in rats significantly decreases the symptoms of opioid-withdrawal syndrome. Recent data incriminate zinc deficit in the development of encephalopathy following severe impairment of hepatic function. On the other hand, zinc content of certain brain areas in Alzheimer disease is twice that in controls. Parkinson disease is also associated with higher zinc concentrations in the brain than normal. The ratio plasma zinc- other bivalent cations is also important for normal brain function. **Key words**: ZINC, SCHIZOPHRENIA, MAJOR DEPRESSION, MORPHINE DEPENDENCE

Aproximativ 10% din zincul total din organism se găseşte la nivelul SNC, în mare parte asociat proteinelor, îndeplinind, ca şi în restul organismului, mai ales roluri coenzimatice şi în replicarea materialului genetic. Concentraţia extracelulară a Zn^{2+} în SNC este de aproximativ 10-20 μmoli/L (1).

A. ZINCUL - IMPLICAŢII FUNCŢIONALE NORMALE ÎN SNC

Principalele moduri în care zincul influenţează funcţia neuronală sunt:

a) influenţarea directă a funcţionării unor receptori membranari neuronali;

b) modularea eliberării presinaptice a unor neuromediatori;

c) influenţarea activităţii unor sisteme enzimatice presinaptice şi postsinaptice.

La nivelul sinapselor glutamatergice, Zn^{2+} inhibă electrocurenţii membranari induşi prin activarea receptorilor NMDA (scade influxul calciului prin canalele de calciu), fără însă a determina o afectare a răspunsului acestor neuroni la agoniştii non-glutamatergici (2). Zn^{2+} este inhibitor al eliberării de glutamat, dar şi al recaptării acestuia, probabil prin afectarea transportorilor de glutamat (3). Zn^{2+} este implicat în modularea funcţiei olfactive prin intermediul receptorilor AMPA (4).

Ionii de Zn^{2+} cresc eliberările de dopamină, induse de ATP, prin creşterea sensibilităţii neuronilor dopaminergici la acţiunea ATP-ului (5). Zn^{2+} scade afinitatea de legare a antagoniştilor la receptorii dopaminergici (în special la subtipul D_2), fapt care explică o serie de particularităţi ale răspunsului la terapia antipsihotică la pacienţii cu niveluri plasmatice deficitare ale Zn^{2+}.

Zincul a determinat o creştere a recaptărilor serotoninei la nivelul corpului calos şi hipocampului (6).

La concentraţii de 200 mM, Zn^{2+} potenţează electrocurenţiicurenţii induşi prin acţiunea acetilcolinei asupra receptorilor nicotinici. Administrarea cronică de zinc (1 mg/kg/zi, 30 de zile) la şobolani creşte densitatea receptorilor muscarinici la nivelul corpilor striaţi, hipocampului şi cortexului prefrontal (7).

Deficitul de Zn^{2+} creşte nivelul neuropeptidului Y la nivel hipotalamic la şobolani, fără însă a bloca acţiunea stimulatoare a senzaţiei de foame determinate de această substanţă (8).

Zincul are efect inhibitor asupra legării adenozinei la receptorii A_1 la nivelul creierului (9).

B. ZINCUL - IMPLICAŢII ÎN PATOGENIE

Sunt cunoscute o serie de implicaţii ale Zn^{2+} în funcţionare normală a variate structuri din SNC, dar şi implicaţii ale dezechilibrelor acestui cation în patogenia unor grave afecţiuni neurologice şi neuropsihiatrice.

1. *Tulburări cognitive şi de memorie*. Zn^{2+} este un cofactor în agregarea amiloid β-peptidului (responsabilă de formarea plăcii specifice în boala Alzheimer). Cantitatea de Zn^{2+} existentă în creierul pacienţilor cu boală Alzheimer este de peste două ori mai mare comparativ cu subiecţii normali, fiind pozitiv corelată cu acumularea de amiloid β-peptidul (10).

Pe de altă parte, administrarea cronică de Zn^{2+} (1 mg/kg/zi) la şobolani determină îmbunătăţirea memoriei spaţiale (7). Datele în acest sens sunt totuşi contradictorii, alţi autori (11) semnalând că dozele mari de Zn^{2+} (50 – 100 mg/kg/zi, 15 zile) ar determina alterarea memoriei spaţiale, prin scăderea capacităţii de legare a dopaminei la receptorii D_1. Considerăm acesta un efect neurotoxic al zincului în doze mari.

2. *Psihoze*. Nivelul plasmatic (12) (13) şi intracelular (14) al Zn^{2+} în depresia majoră este scăzut, dar creşte semnificativ secundar tratamentului cu sertralină sau amitriptilină (15). Alţi autori (16,17) au raportat un beneficiu adus de administrarea unei diete conţinând 25 mg zinc/zi la pacienţii cu depresie majoră aflaţi sub sub tratament cu antidepresive triciclice sau inhibitori ai recaptării serotoninei şi o creştere a Zn^{2+} plasmatic consecutiv tratamentului cu citalopram.

Se raporteză (18) un nivel redus al Zn^{2+} plasmatic la pacienţii cu diverse psihoze (depresie majoră, tulburare maniacodepresivă, schizofrenie). La pacienţii cu episoade psihotice (înaintea începerii oricărui tip de terapie), Zn^{2+} plasmatic este semnificativ scăzut faţă de lotul martor (0.54 ± 0.03 vs. 0.96 ± 0.04 mg/L, $p < 0.01$), terapia cu antipsihotice crescând acest nivel (19). S-a raportat (20) un nivel plasmatic al Zn^{2+} mai redus la bărbaţii criminali, suferinzi de schizofrenie faţă de schizofrenicii necriminali.

3. *Farmacodependenţe*. Implicaţii ale Zn^{2+} în evoluţia diverselor tipuri de dependenţe, precum şi perturbări ale metabolismului acestui oligoelement în astfel de procese au fost semnalate de diverşi autori.

Numeroase date se referă la dependenţa de opiacee. Date proprii (21) arată că administrarea $ZnCl_2$ la şobolani (0,1 mmoli Zn^{2+}/zi, 10 zile, intraperitoneal) pe parcursul inducerii dependenţei la morfină atenuează semnificativ, dar inegal, o serie de simptome ale abstinenţei morfinice (frisoane, masticaţie forţată, toaletă corporală, sărituri etc.). Alţi autori (22) arată că administrarea intratecală de Zn^{2+} atenuează efectul antinociceptiv al morfinei, dar şi dezvoltarea toleranţei acute. Considerăm că unul dintre mecanismele prin care Zn^{2+} reduce intensitatea dependenţei morfinice se realizează prin scăderea afinităţii morfinei la receptorii μ. Există numerose dovezi ale influenţării de către Zn^{2+} a afinităţii diverşilor agonişti (endogeni şi exogeni) şi antagonişti la diversele subtipuri de receptori

opioizi: Zn^{2+}, în concentraţii fiziologice, are efect inhibitor asupra legării agoniştilor la receptorii μ, afinitatea acestora la receptorii de tip δ şi κ fiind nesemnificativ influenţată (23); Zn^{2+} scade afinitatea, dar şi numărul locurilor de legare a metenkefalinamidei la receptorii opioizi din hipocamp, cortex şi ganglionii bazali la şobolani (24).

A fost demonstrată scăderea Zn^{2+} seric (25), intraeritrocitar şi în LCR (26) la subiecţii dependenţi de heroină. Scăderea Zn^{2+} seric de către morfină se însoţeşte de creşterea conţinutului hepatic în Zn^{2+}, iar tratamentul cu metadonă în dependenţa morfinică creşte eliminarea urinară a Zn^{2+} (27).

Dependenţa de etanol se asociază cu deficit de zinc (28); nivelul plasmatic şi intraeritrocitar al Zn^{2+} este scăzut în caz de *delirium tremens*.

4. *Boala Parkinson*. Nivelul Zn^{2+} în substanţa neagră în boala Parkinson este crescut (29). Un nivel crescut al Zn^{2+} cerebral a fost detectat şi în cadrul unui model de boală Parkinson indusă experimental cu 6-hidroxidopamină la şobolani (30). La persoanele cu expunere profesională la săruri de zinc a fost semnalată o incidenţă semnificativ crescută a bolii Parkinson (31).

5. *Implicaţii în comportament*. Comportamentul externalizat (caracterizat prin agresiune, hiperactivitate, tulburări de conduită) a fost asociat cu malnutriţia în perioada precoce a copilăriei, incluzând deficitul alimentar în oligoelemente esenţiale precum zincul sau fierul (32).

Unul dintre aspectele pe care le considerăm a fi cele mai importante este efectul neuroprotector al zincului în diferite forme de suprasolicitări nefiziologice ale neuronului şi nevrogliilor. În această direcţie, este demonstrat un posibil efect neuroprotectiv al Zn^{2+} asupra leziunilor neuronale ischemice (33). Efectul este bifazic: concentraţii ale Zn^{2+} sub 0,1 mmoli/L determină protecţie faţă de leziunile neuronale ischemice, iar cele peste 0,15 mmoli/L au efect invers.

Suplimentarea în zinc a apei potabile (0,1% zinc în apa potabilă) a redus toxicitatea plumbului asupra SNC (34). Administrarea $ZnSO_4$, 400 mg/kg/zi timp de o lună a avut efecte benefice în neuropatia optice (35).

A fost demonstrat un puternic efect neuroprotectiv a complexului zinc-histidină pe culturi de celule neuronale (36). Totodată, capacitatea de rezistenţă a neuronilor la hipoxie este crescută prin administrarea $ZnSO_4$ (37). Au fost relevate numeroase asocieri ale deficitului de Zn^{2+} cu diverse afecţiuni neurologice sau neuropsihice, între care: tulburări de învăţare şi memorizare, accelerarea disfuncţiei cerebrale la vârstnici, excitotoxicitate (datorată eliberării crescute de glutamat), susceptibilitate la convulsii în cadrul abstinenţei etanolice (36), anorexie nervoasă, alterarea sensibilităţii gustative (38), letargie (39) etc.

În concentraţii mari, zincul are unele acţiuni neurotoxice. Este demonstrat că administrarea exogenă a Zn^{2+} în culturile de celule granuloase cerebelare determină acumularea acestui element în celule, cu efecte citotoxice (40). Expunerea la $ZnCl_2$ (concentraţii de 50 - 200 μmoli/L) a culturilor primare de celule neuronale de la nivelul hipocampului a determinat creşterea în volum a somei acestor celule (41).

Neurotoxicitatea Zn^{2+} a fost pusă în evidenţă şi prin studii *in vivo*: injectarea a 10 nmoli $ZnCl_2$ a indus leziuni la nivelul hipocampului la şobolan (42). Raporturile dintre concentraţiile zincului şi ale altor cationi bivalenţi plasmatici sunt foarte importante pentru o funcţionare normală a creierului.

BIBLIOGRAFIE

1. Vogt K, Mellor J, Tong G, Nicoll R. The actions of synaptically released zinc at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 2000; 26: 187-196.
2. Smart TG, Xie X, Krishek BJ. Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. Prog *Neurobiol* 1994; 42: 393-341.
3. Spiridon M, Kamm D, Billups B, Mobbs P, Attwell D. Modulation by zinc of the glutamate transporters in glial cells and cones isolated from the tiger salamander retina. *J Physiol*. 1998; 506: 363-376.
4. Blakemore LJ, Trombley PQ. Diverse modulation of olfactory bulb AMPA receptors by zinc. *Neuroreport* 2004 ; 15: 919-923.
5. Koizumi S, Ikeda M, Inoue K, Nakazawa K, Inoue K. Enhancement by zinc of ATP-evoked dopamine release from rat pheochromocytoma PC12 cells. *Brain Res* 1995; 673: 75-82.
6. Garcia-Colunga J, Reyes-Haro D, Godoy-Garcia IU, Miledi R. Zinc modulation of serotonin uptake in the adult rat corpus callosum. *J Neurosci Res* 2005; 80: 145-149.
7. Bonfante-Cabarcas R, Bravo I, Nello C, Gutierrez-Reyes E, Loureiro Dos Santos NE, Moreno-Yanes JA. Pharmacological doses of Zn2+ induce a muscarinic cholinergic supersensitivity. *Biomed Sci* 2002; 9: 639-644.
8. Lee RG, Rains TM, Tovar-Palacio C, Beverly JL, Shay NF. Zinc deficiency increases hypothalamic neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA levels and does not block neuropeptide Y-induced feeding in rats. *J Nutr* 1998; 128:1218-1223.
9. Rosati AM, Traversa U. Mechanisms of inhibitory effects of zinc and cadmium ions on agonist binding to adenosine A1 receptors in rat brain. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 623-632.
10. Religa D, Strozyk D, Cherny RA et al. Elevated cortical zinc in Alzheimer disease. *Neurol* 2006; 67: 69-75
11. Turner TY, Soliman MR. Effects of zinc on spatial reference memory and brain dopamine (D1) receptor binding kinetics in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 1203-1217.
12. Nechifor M, Văideanu C, Boişteanu P, Cuciureanu R, Nechifor C. Changes in Mg2+ and other cations plasmatic concentrations in patients with major depression, In: Escamera JR, Alda JO, Guerra M, Durlach J editors. "*Advances in Magnesium Research Physiology, Pathology and Pharmacology*". Zaragoza: Prensas Universitaria de Zaragosa, 2003, 177-181.
13. Levenson CW. Zinc: the new antidepressant? *Nutr Rev* 2006; 64: 39-42.
14. Maes M, De Vos N, Demedts P, Wauters A, Neels H. Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. *J Affect Disord* 1999; 56: 189-194.
15. Nechifor M. Involment of some cations in major depression. In: Cser MD, Sziklai L editors. *Metal Ions in Biology and Medicine*. Paris: John Libbey, 2004, 518-521.
16. Nowak G, Schlegel-Zawadzka M. Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment: part I. Zinc. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67: 85-92.
17. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 1143-1147.
18. Stanley PC, Wakwe VC. Toxic trace metals in the mentally ill patients. *Niger Postgrad Med J* 2002; 9: 199-204.
19. Nechifor M, Vaideanu C, Palamaru I, Borza C, Mindreci I. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 549S-551S.
20. Tokdemir M, Polat SA, Acik Y, Gursu F, Cikim G, Deniz O. Blood zinc and copper concentrations in criminal and noncriminal schizophrenic men. *Arch Androl* 2003; 49: 365-368.
21. Ciubotariu D, Chelărescu DI, Cuciureanu M, Mândreci I, Nechifor M, Research about zinc influence on morphine induced pharmacodependence, *Proceedings of the „5th Symposion International on Trace Elements In Human - New Perspectives"*, Athens, 12-15 Oct. 2005, 60-68.

22. Larson AA, Kovacs KJ, Spartz AK. Intrathecal Zn2+ attenuates morphine antinociception and the development of acute tolerance. *Eur J Pharmacol* 2000; 407: 267-72
23. Tejwani GA, Hanissian SH. Modulation of mu, delta and kappa opioid receptors in rat brain by metal ions and histidine. *Neuropharmacol* 1990; 29: 445-452.
24. Stengaard-Pedersen K. Inhibition of enkephalin binding to opiate receptors by zinc ions: possible physiological importance in the brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982; 5: 213-220.
25. Elnimr T, Hashem A, Assar R. Heroin dependence effects on some major and trace elements. *Biol Trace Elem Res* 1996; 54: 153-162.
26. Potkin SG, Shore D, Torrey EF, Weinberger DR, Gillin JC, Henkin RI, Agarwal RP, Wyatt RJ. Cerebrospinal fluid zinc concentrations in ex-heroin addicts and patients with schizophrenia: some preliminary observations. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 1315-1322.
27. Iyengar V, Chou PP, Costantino AG, Cook CB. Excessive urinary excretion of zinc in drug addicts: a preliminary study during methadone detoxification. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994; 8: 213-215.
28. Florianczyk B, Osuchowski J, Kaczmarczyk R, Staroslawska E, Trojanowski T. Distribution of metallothioneins in the brain neoplastic cells. *Folia Neuropathol* 2005; 43: 91-96.
29. Forte G, Alimonti A, Violante N et al. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 195-201.
30. Tarohda T, Ishida Y, Kawai K, Yamamoto M, Amano R. Regional distributions of manganese, iron, copper, and zinc in the brains of 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian rats. *Anal Bioanal Chem* 2005; 383: 224-234.
31. Pals P, Van Everbroeck B, Grubben B et al. Case-control study of environmental risk factors for Parkinson's disease in Belgium. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 1133-1142.
32. Liu J, Raine A. The effect of childhood malnutrition on externalizing behavior. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 565-570.
33. Kitamura Y, Iida Y, Abe J et al. Protective effect of zinc against ischemic neuronal injury in a middle cerebral artery occlusion model. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 142-148.
34. Jaya Prasanthi RP, Hariprasad Reddy G, Bhuvaneswari Devi C, Rajarami Reddy G. Zinc and calcium reduce lead induced perturbations in the aminergic system of developing brain. *Biometals* 2005; 18: 615-626.
35. Bechetoille A, Ebran JM, Allain P, Mauras Y. Therapeutic affect of zinc sulfate on central scotoma due to optic neuropathy of alcohol and tobacco abuse. *J Fr Ophtalmol* 1983; 6: 237-242.
36. Williams RJ, Spencer JP, Goni FM, Rice-Evans CA. Zinc-histidine complex protects cultured cortical neurons against oxidative stress-induced damage. *Neurosci Lett* 2004; 371: 106-110.
37. Wang HR, Li JS, Chen J, Zhang H. Effects of taurine and zinc on activity of NOS and expression of nNOS in cerebral cortex of acute hypoxic mice. *Wei Sheng Yan Jiu* 2006; 35: 97-9
38. Essatara MB, Morley JE, Levine AS, Elson MK, Shafer RB, McClain CJ. The role of the endogenous opiates in zinc deficiency anorexia. *Physiol Behav* 1984; 32: 475-478.
39. Hegge HH, Wielders JP, Slaets JP. Zinc deficiency in geriatric patients. A study on a geriatric department's wheeling and dealing. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2002; 33: 64-69.
40. Lin S, Tagliabracci VS, Chen X, Du Y. Albumin protects cultured cerebellar granule neurons against zinc neurotoxicity. *Neuroreport* 2005; 16: 1461-1465.
41. Sunanda, Rao BS, Raju TR. Corticosterone attenuates zinc-induced neurotoxicity in primary hippocampal cultures. *Brain Res* 1998; 791: 295-298.
42. Cuajungco MP, Lees GJ. Prevention of zinc neurotoxicity in vivo by N,N,N',N'-tetrakis (2-pyridylmethyl) ethylene-diamine (TPEN). *Neuroreport* 1996; 7: 1301-1304.

INTERACŢIUNEA ANGIOTENSINĂ II - TEOFILINĂ PE INELE DE BRONHIE DE ŞOBOLAN

Irina Luciana Dumitriu[1], B.C. Petrescu[2], Beatrice Mihaela Gurzu[3], B. Gurzu[1], M. Costuleanu[2], Simona Mihaela Slătineanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Fiziologie
Facultatea de Bioinginerie
2 Disciplina de Oftalmologie
Facultatea de Medicină Dentară
3 Disciplina de Fiziopatologie

INTERACTIONS BETWEEN ANGIOTENSIN II AND THEOPHYLLINE ON ISOLATED RAT BRONCHI (Abstract): For more than half of century physicians are using theophylline for the treatment of obstructive pulmonary diseases. Because our previously results suggested the amplification of intrapulmonary renin angiotensin system (RAS) on ovalbumine (OVA) induced airway hyperresponsiveness we studied the interaction between theophylline and angiotensin II (Ang II) on normal *versus* sensitized rats. **Materials and methods**: we used main left bronchial rings mounted in wire myographs to assess the effects of Ang II and theophylline on airway smooth muscle. **Results**: On both normal and OVA sensitized rats theophylline did not significantly modify either Ang II contractile effects or Ang II amplification of acetylcholine (ACh)-induced bronchoconstriction. On the other hand, on sensitized rat after antigen challenge, theophylline pretreatment reduced Ang II inhibition of terbutaline - induced relaxation of bronchial rings precontracted with ACh, increasing both EC_{50} and E_{max} of terbutaline effects with 22.04±3.48% and 19.48±1.67%, respectively. **Conclusion**: These findings suggested that, in addition to bronchodilatatory and antiinflammatory actions, theophylline could block some effects of intrapulmonary RAS activated in pathologically states as antigen sensitization and challenge. **Key words**: THEOPHYLLINE, ANGIOTENSIN, ACETYLCHOLINE, OVALBUMINE, BRONCHI

Teofilina este fost utilizată în tratamentul bolilor obstructive pulmonare de peste jumătate de secol. Frecvenţa efectelor secundare şi eficacitatea relativ redusă au scăzut utilizarea teofilinei. Cu toate acestea, Global Initiative for Asthma (2002) (1) recomandă, în cazul pacienţilor a căror evoluţie clinică nu este controlată suficient prin doze reduse de corticosteroizi inhalatori, co-administrarea teofilinei precum şi înlocuirea β2-agoniştilor retard cu teofilină. Pornind de la aceste premise teoretice, şi ţinând seama de datele noastre privind activarea sistemului renină angiotensină (SRA) intrapulmonar în hiperresponsivitatea căilor aeriene indusă de provocarea alergenică (2), am studiat interacţiunile dintre teofilină (Tf) şi angiotensină II (Ang II) la nivelul bronhiilor izolate de şobolan normal sau sensibilizat la ovalbumină (OVA).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru obţinerea inelelor de bronhie s-au utilizat şobolani masculi, rasa Wistar, cu

greutate cuprinsă între 150-200 g. Inelele de bronhie de şobolan au fost recoltate, curăţate de ţesut conjunctiv, şi echilibrate în băi de organ prin metodele şi în condiţiile experimentale descrise anterior (3,4). Pentru a studia reactivitatea preparatelor precum şi pentru a obţine contracţia martor funcţie de care au fost exprimate efectele contractile ale principiilor biologic active studiate, după echilibrare inelele au fost tratate repetat (de 2 ori) cu acetilcolină (ACh) 10 μM (concentraţie în baia de organ). După ce a fost obţinută o contracţie stabilă la ACh (diferenţe mai mici de 5% între contracţiile succesive) inelele de bronhii au fost reechilibrate timp de 30 minute, timp în care serul Krebs-Henseleit din baia de organ a fost împrospătat la fiecare 15 minute. După această perioadă au fost administrate substanţele studiate. Toate concentraţiile prezentate sunt concentraţiile substanţelor din baia de organ.

Sensibilizarea şobolanilor la OVA şi provocarea antigenică *in vitro* au realizate conform protocolului descris de Cavalher-Machado et al. (5).

Rezultatele obţinute au fost exprimate procentual (n≥6, medie ± D.S.) faţă de contracţia de control indusă de 10 μM ACh în cazul bronhoconstricţiei induse de Ang II sau ACh sau funcţie de pre-contracţia cu ACh în cazul relaxării induse de terbutalină (Tb). Semnificaţia statistică a rezultatelor a fost evidenţiată utilizând testul de varianţă ANOVA şi testul t-Student (valoarea $p<0,05$ a fost considerată întotdeauna semnificativă statistic). Pentru obţinerea numărului de experimente au fost utilizate inele de bronhie principală stângă, fiecare inel fiind utilizat doar pentru un singur experiment. Toate procedurile utilizate respectă „Ghidul de Îngrijire şi Utilizare a Animalelor de Experienţă" al U.S. National Academy din 1996 şi au fost aprobate de Comitetul de Etică al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi. Ang II, ACh, Tb şi Tf au fost achiziţionate de la firma Sigma-Aldrich, St. Louis, SUA.

REZULTATE

Pentru a urmări interacţiunile dintre Ang II şi Tf am administrat, cu 15 minute înaintea Ang II 10 μM Tf.

Am constatat că Tf nu modifică tonusul bazal al inelelor de bronhie, bronhoconstricţia determinată de Ang II, efectele Ang II asupra ACh sau relaxarea Tb - indusă la şobolanii normali.

La şobolanii sensibilizaţi la OVA, după provocarea antigenică *in vitro*, pre-tratarea cu Tf nu modifică nici efectele contractile induse de Ang II (0,1-10 μM) (fig. 1) şi nici efectele amplificatoare ale Ang II (1 μM) asupra contracţiei induse de doze cumulative de ACh (0,1 μM-1 mM) (fig. 2).

La nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani sensibilizaţi la OVA precontractate cu 10 μM ACh pretratarea cu Tf reduce efectele pre-tratamentului cu Ang II asupra relaxării determinate de doze cumulative de Tb (1 nM - 1 mM) (fig. 3).

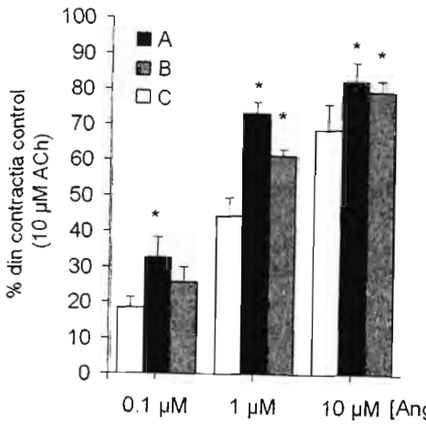


Fig. 1. Contracţia indusă de angiotensina II (Ang II) la nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani sensibilizaţi la ovalbumină singură (A) sau după pre-tratare cu teofilină (B). *: $p<0,05$ comparativ cu efectele contractile ale Ang II la nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani normali (C)

DISCUŢII

Au fost propuse mai multe mecanisme de acţiune la nivel celular ale Tf: inhibarea fosfodiesterazei (neselectiv); antagonizarea receptorilor adenozinici (A1, A2A, A2B, P2Y15), creşterea eliberării de IL-10, stimularea eliberării de catecolamine (norepinefrină), inhibarea eliberării intracelulare de calciu, inhibarea factorului nuclear NF-kB, inhibarea fosfoinozitol 3-kinazei, amplificarea apoptozei, creşterea activităţii histon deacetilazei (6). Totuşi, majoritatea acestor mecanisme au fost descrise doar pentru doze mari de Tf (peste 20 mg/l), în timp ce, în practica medicală, se preferă doze mai reduse ce asigură o concentraţie plasmatică între 5-10 mg/l, la care Tf este uşor de administrat iar efectele adverse sunt mai rare (6). Ca urmare, deşi Tf a fost utilizată în clinică o perioadă lungă de timp şi rămâne una din cele mai frecvent utilizate substanţe în tratamentul bolilor pulmonare obstructive (fiind extrem de ieftină), efectele Tf la nivelul muşchiul neted al căilor aeriene sunt incomplet caracterizate.

Efectele Tf la nivelul muşchiul neted al căilor aeriene rămân controversate. În acest studiu am urmărit interacţiunile dintre Tf şi SRA. Pre-tratarea cu Tf nu modifică bronhoconstricţia determinată de Ang II sau efectele Ang II asupra contracţiei ACh – induse nici la şobolanii normali şi nici la cei sensibilizaţi. Aceste rezultate diferă de datele prezente în literatură ce arată că Tf relaxează muşchiul neted al căilor aeriene umane prevenind şi îndepărtând efectele unor principii biologic active bronhoconstrictoare (7). Aceste diferenţe pot fi generate de specificitatea de specie precum şi de metoda experimentală abordată. În schimb, la şobolanii sensibilizaţi la OVA, pre-tratarea cu Tf reduce semnificativ efectele inhibitoare ale pre-tratmentului cu Ang II asupra relaxării Tb - induse. Rezultatele noastre anterioare au arătat că Ang II are efecte bronhoconstrictoare, amplifică bronhoconstricţia indusă de doze cumulative de ACh şi reduce efectele relaxante ale Tb. Sensibilizarea la OVA şi provocarea antigenică *in vitro* amplifică toate efectele Ang II prin creşterea sintezei de Ang II locale, sugerând stimularea SRA pulmonar (2,4).

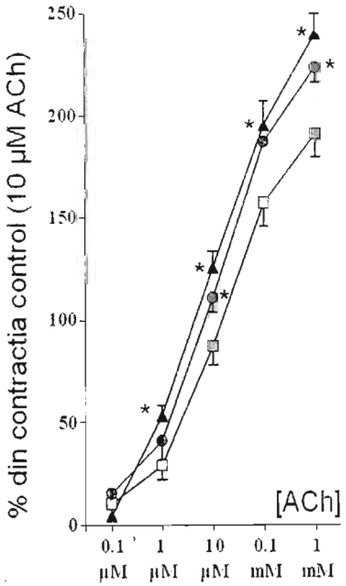


Fig. 2. Contracţia indusă de acetilcolină (ACh) în prezenţă de 1 μM angiotensina II (Ang II) (triunghiuri) sau în prezenţă de 1 μM Ang II după pre-tratare cu 10 μM teofilină (cercuri) la nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani sensibilizaţi la ovalbumină. *: $p<0,05$ comparativ cu efectele contractile ale ACh la nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani sensibilizaţi la ovalbumină (pătrate)

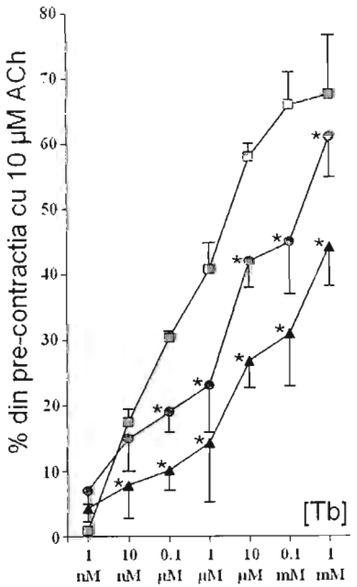


Fig. 3. Efectele relaxante ale terbutalinei (Tb) în prezenţă de 1 μM angiotensina II (Ang II) (triunghiuri) sau în prezenţă de 1 μM Ang II după pre-tratare cu 10 μM teofilină (cercuri) la nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani sensibilizaţi la ovalbumină. *: $p<0,05$ comparativ cu efectele relaxante ale Tb la nivelul inelelor de bronhie provenite de la şobolani sensibilizaţi la ovalbumină (pătrate)

CONCLUZII

Rezultatele noastre sugerează că, pe lângă efectele bronhodilatatoare, antiinflamatorii şi de amplificare a eficacităţii corticosteroizilor (6,8) teofilina îşi exercită acţiunile benefice şi prin reducerea efectelor sistemului renină angiotensină intrapulmonar, activat de către provocarea antigenică, ceea ce reconsideră utilizarea teofilinei în managementul bolilor obstructive pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1 *** Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* NHLBI/WHO Workshop Report; 2002. NIH Publication 02-3659.

2 Dumitriu IL, Gurzu B, Petrescu BC, Gurzu BM, Slatineanu SM, Costuleanu M, Petrescu Gh. Intrapulmonary renin angiotensin activation in antigen induced airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 2007; 30: Suppl. 51, 134S.

3 Dumitriu IL, Petrescu BC, Gurzu BM, Gurzu B, Slătineanu SM. New insight into nitric oxide involvement in regulation of airways smooth muscle tone. *Rev Med Chir* 2007; 111 (2): 454-458.

4 Dumitriu IL, Gurzu B, Slătineanu SM, Costuleanu M, Petrescu Gh. Interactions between angiotensin I and acethylcholine on rat left main bronchial rings. *Rev Med Chir* 2006; 110 (1): 186-191.

5 Cavalher-Machado SC, de Lima WT, Damazo AS, de Frias Carvalho V, Martins MA, de Silva PM, Sannomiya P. Down-regulation of mast cell activation and airway reactivity in diabetic rats: role of insulin. *Eur Respir J* 2004; 24 (4): 552-558.

6 Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (4): 334-339; discussion 340-341.

7 Finney MJB, Karlson JA, Persson CGA. Effects of bronchoconstriction and bronchodilators on a novel human small airway preparation. *Br J Pharmacol* 1985; 85: 29-36.

8 Hanania NA, Donohue JF. Pharmacologic interventions in chronic obstructive pulmonary disease: bronchodilators. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4 (7): 526-534.

IMPORTANŢA TEHNICII FISH ÎN DIAGNOSTICUL PRENATAL AL ANEUPLOIDIILOR

E.V. Gorduza[1,4], M. Onofriescu[2], Violeta Martiniuc[4], Mihaela Grigore[3], Elena Mihălceanu[2], Gh. Iliev[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Disciplina de Genetică Medicală
2 Clinica I Obstetrică-Ginecologie
3 Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie
Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Cuza-Vodă" Iaşi
4 Departamentul de Diagnostic Prenatal

FISH TECHNIQUE IN ANEUPLODIES PRENATAL DIAGNOSIS (Abstract): Chromosomal disorders are severe and affect 0.9% of the newborns. In these conditions, prenatal diagnosis should be compulsory in every public medical system. **Material and method**: Our study is a retrospective analysis of pregnant women investigated by amniocentesis and FISH technique. **Results**: We analyzed 233 samples collected between 2004 and 2007 at Iasi „Cuza-Vodă" Obstetrics and Gynecology Hospital. The majority of cases were investigated between 16 and 24 weeks of pregnancy. Thirty-eight abnormal cases (16.30%) were identified: 17 cases with 21 trisomy, 16 cases with 18 trisomy, 3 cases with X monosomy, and 2 cases with 13 trisomy. The main reasons for amniocentesis were: advanced maternal age (12,5% abnormal cases) ultrasound abnormalities (26,15% abnormal cases), and biochemical abnormalities (7,14% abnormal cases). **Conclusion**: Our data are in agreement with other studies, and support our results. **Key words**: PRENATAL DIAGNOSIS, AMNIOCENTESIS, ANEUPLOIDY, FISH

Bolile cromosomice, generate de prezenţa unei anomalii cromosomice, reprezintă o importantă componentă a patologiei genetice. Ele constituie probleme de sănătate publică deoarece au o incidenţă globală mare (0,9% de nou-născuţi), sunt grave, au caracter cronic, invalidant şi pot fi prevenite (1).

O metodă de prevenţie o reprezintă diagnosticul prenatal citogenetic. Diagnosticul prenatal este un act medical complex, înalt informativ, care permite depistarea a numeroase anomalii congenitale şi boli genetice în cursul vieţii fetale. Pentru aplicarea acestuia este esenţială *identificarea precoce a cuplurilor cu risc* genetic sau malformativ. Ideal, aceasta ar trebui realizată *preconcepţional*, dar deseori selecţia femeilor cu risc se face în timpul sarcinii.

Indicaţiile de efectuare a analizei cromosomice prenatale sunt: vârsta avansată maternă (risc mare de sindroame cromosomice) screening biochimic pozitiv (triplu test anormal) semne ecografice de alarmă, existenţa în antecedente a unui copil cu o boală cromosomică, prezenţa la un părinte a unei anomalii structurale echilibrate.

Tehnicile de diagnostic prenatal sunt invazive (biopsia vilozităţilor coriale, amniocenteza, cordocenteza) şi necesită prelevarea de celulele fetale. Testele trebuie efectuate *precoce*, iar rezultatele se impun a fi obţinute *rapid,* pentru ca gravida să poată opta pentru un avort selectiv *în termenul stabilit prin lege*.

Metodele clasice de analiză cromosomică prenatală presupun cultura *in vitro* a celulelor recoltate, etapă ce durează 2-3 săptămâni. O metodă alternativă pentru studiul celulelor emrbionare şi fetale o constituie hibridarea fluorescentă in situ (FISH). Tehnica FISH se bazează pe realizarea unei hibridări, pe bază de complementaritate, între o secvenţă specifică din ADN-ul cromosomului analizat (ADN ţintă) şi o sondă de ADN (2).

Începând cu anul 2004 această tehnică a fost implementată în cadrul Laboratorului de Diagnostic Prenatal al Maternităţii "Cuza-Vodă" Iaşi. Studiul nostru îşi propune să evidenţieze rezultatele obţinute în cei trei ani şi jumătate de utilizare a tehnicii FISH în diagnosticul prenatal.

OBIECTIVELE STUDIULUI

Lucrarea noastră îşi propune o analiză retrospectivă a aportului tehnicii FISH pentru diagnosticul prenatal al anomaliilor cromosomice numerice. În cadrul acestei analize ne-am propus să analizăm mai mulţi parametri: vârsta gestaţională în momentul efectuării amniocentezei, motivaţia pentru care a fost efectuată analiza şi corelaţia între motivaţie şi rezultatele analizei.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul retrospectiv se bazează pe un lot de 233 gravide, investigate în perioada ianuarie 2004 - martie 2007. La toate pacientele a fost efectuată amniocenteza, urmată de studiul cromosomic prin tehnica FISH în laboratorul de citogenetică prenatală a Maternităţii "Cuza-Vodă" Iaşi.

Amniocenteza a fost efectuată sub ghidaj ecografic, la fiecare gravidă fiind recoltate 2,5 - 5 ml de lichid amniotic. După recoltare probele au fost centrifugate, iar celulele din supernatant au fost hibridate. Hibridarea a fost realizată cu sonde Aneuvision® pentru diagnostic prenatal. Au fost folosite sonde centromerice CEP 18, CEP X, CEP Y pentru cromosomii 18, X şi Y, respectiv sonde specific de locus LSI 13, LSI 21 pentru cromosomii 13 şi 21.

Analiza hibridării a fost efectuată cu un microscop Zeiss Axiomot 2 cu fluorescenţă, iar prelucrarea imaginilor a fost realizată cu un soft Isis. Pentru fiecare caz au fost analizate minimum 32 de celule. În situaţiile în care am depistat mozaicuri celulare numărul de celule analizate a fost de 64, deşi au fost cazuri în care au fost analizate şi 100 de celule. Rezultatele au fost comunicate în 2-3 zile, permiţând adoptarea unei conduite adecvate în cazurile patologice.

REZULTATE

Amniocenteza a fost efectuată la 233 de gravide. Numărul de analize raportat pe ani calendaristici este prezentat în figura 1.

Rezultate anormale - trisomie 21, trisomie 18, trisomie 13 sau monosomie X - au fost identificate în 38 cazuri (16,30% din total). În 17 cazuri au fost depistate trisomii 21, în 16 cazuri au fost identificate trisomii 18, în 3 cazuri a fost depistată o monosomie X, iar în două cazuri am găsit o trisomie 13 omogenă (fig. 2).

Vârsta gestaţională în momentul aplicării procedurii a variat în intervalul 12-32 săptămâni. La 21 paciente (9,01%) amniocenteza a fost efectuată la o vârstă de sarcină mai mică de 16 de săptămâni, 74 de amniocenteze (31,75%) au fost realizate între 16 - 20 de săptămâni de gestaţie, 87 de amniocenteze (37,33%) la o vârstă de

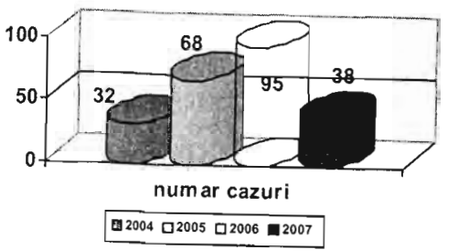


Fig. 1. Repartiţia pe ani a cazurilor

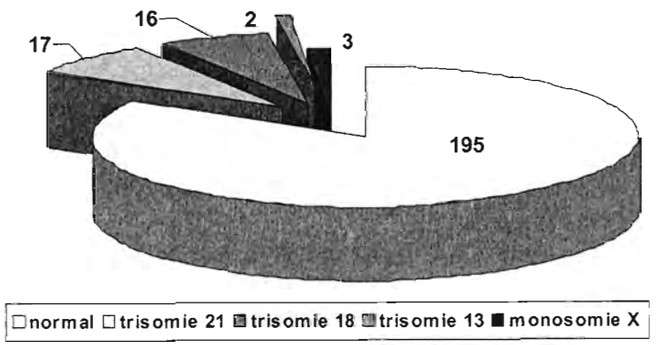


Fig. 2. Tipuri de anomalii cromosomice

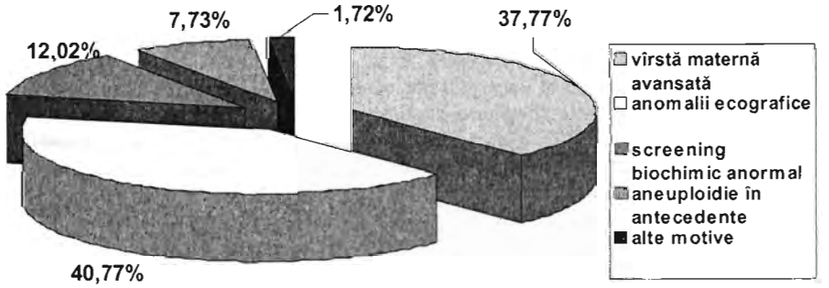


Fig. 3. Motivaţiile de efectuare a amniocentezei

sarcina de 20 - 24 de săptămâni, iar 45 de puncţii amniotice (19,31%) au fost efectuate la gravide cu mai mult de 24 de săptămâni de gestaţie. Pe parcursul celor 4 ani vârsta gestaţională de efectuare a amniocentezei a scăzut. Astfel, în 2004 65,62% din amniocenteze au fost efectuate după săptămâna 20 de sarcină, în timp ce în 2007 doar 40,74% din recoltări au fost făcute după săptamâna 20 de sarcină. Acest aspect este îmbucurător, deoarece pe lamele de la gravide cu vârstă gestaţională mică numărul de celule este mai mare, iar procentul de celule în care s-a realizat hibridarea este mai ridicat.

Efectuarea diagnosticului prenatal prin tehnica FISH a fost impusă de urmatoarele circumstanţe: vârstă maternă avansată, anomalii ecografice, screening biochimic anormal, aneuploidie precedentă şi alte motive. Ponderea celor 5 situaţii este prezentată în figura 3. În tabelul I sunt prezentate circumstanţele de efectuare a amniocentezei în cei 4 ani.

Vârsta maternă avansată în momentul concepţiei (peste 35 de ani) a constituit motivul efectuării diagnosticului prenatal la 88 de gravide (37,77% din cazuri). Au fost depistate 11 cazuri anormale (12,5%) dintre care 9 cazuri de trisomie 21 şi 2 cazuri de trisomie 18.

Anomaliile ecografice, ce au constituit semnale de alarmă pentru efectuarea amniocentezei, au fost: pliu nucal mai mare de 3 mm, anomalii cerebrale (chisturi de plex coroid sau ventriculomegalie) anomalii renale, anomalii cardiace (DSA, DSV, canal atrio-ventricular) arteră ombilicală unică, anomalii congenitale multiple asociate cu poli- sau oligohidramnios. Global anomaliile congenitale au determinat efectuarea amniocentezei la 95 gravide (40,77% din cazuri). Din cele 95 probe, 25 (26,15%) s-au dovedit anormale.

TABELUL I

Circumstanţele de efectuare a amniocentezei pe ani calendaristici

An	Număr analize (% din total)				
	Vârstă maternă avansată	Screening biochimic anormal	Anomalii ecografice	Aneuploidie precedentă	Alte motive
2004	9 (28,12)	4 (12,5)	16 (50)	3 (9,37)	0 (0)
2005	25 (36,76)	5 (7,35)	29 (42,64)	8 (11,76)	1 (1,47)
2006	34 (35,78)	10 (10,52)	42 (44,21)	7 (7,36)	2 (2,10)
2007	20 (52,63)	9 (23,68)	8 (21,05)	0 (0)	1 (2,63)

Din cele 6 cazuri cu pliu nucal mai mare de 3 mm, 3 au prezentat trisomie 21 omogenă, ceea ce confirmă importanţa efectuării precoce şi corecte a screening-ului ecografic pentru depistarea trisomiei 21 (sindromului Down).

La cazurile cu anomalii cerebrale depistate ecografic - 43 gravide - au fost decelate 9 cazuri anormale (20,93%): trisomie 21 (2 cazuri) şi trisomie 18 (7 cazuri).

Din cei 6 embrioni cu anomalii renale, nici unul nu avea anomalii cromosomice. În schimb, la embrionii cu anomalii congenitale cardiace, din 6 probe analizate - 2 prezentau trisomie 18.

Din cele 8 cazuri cu hygroma chistica 7 au fost anormale (87,5%), fiind detectate: trisomie 21 (1 caz), trisomie 18 (4 cazuri) şi monosomie X (2 cazuri).

La 14 cazuri efectuarea analizei cromosomice a fost impusă de depistarea unor anomalii congenitale multiple (agenezie corp calos, malformaţii de membre, atrezie esofagiana, atrezie duodenala, malformatii cardiace, holoprozencefalie, despicatura labio-palatina) în asociere cu poli- sau oligohidramnios. La aceste gravide au fost identificate 5 situaţii patologice (35,71%): 2 cazuri cu trisomie 13, 1 caz cu trisomie 18 şi două cu trisomie 21.

Toate cele 5 cazuri cu arteră ombilicală unică au fost normale. Rezultate normale au fost identificate la cele 4 cazuri de oprire a sarcinii, la cele 4 gravide cu întârzieri marcate ale dezvoltării intrauterine sau cele 5 femei cu polihidramnios.

Din cele 28 de cazuri cu triplu test anormal (α-fetoproteină scăzută, gonadotrofină corionică umană crescută şi estriol conjugat scăzut), doar 2 au fost anormale (7,14%), fiind depistaţi un embrion cu trisomie 18 şi unul cu monosomie X.

Din cele 18 cazuri cu copil cu sdr. Down in antecedente, nici unul nu a fost patologic. O situaţie asemănătoare am identificat şi la cele 4 sarcini la care amniocenteza a fost efectuată pentru alte motive, toate aceste sarcini fiind normale

DISCUŢII

Pe baza rezultatelor obţinute în urma studiului nostru a fost posibilă stabilirea unor corelaţii între parametrii analizaţi, aspecte care au fost comparate cu alte studii publicate în ultimul deceniu.

Analiza repartiţiei cazurilor pe cei 4 ani de studiu a relevat faptul că numărul de probe a crescut continuu, reflectând creşterea încrederii obstetricienilor în această metodă, a ameliorării manualităţii acestora, respectiv a gradului de informare a gravidelor cu risc crescut. Un alt aspect pozitiv este acela că vârsta de efectuare a amniocentezei a scăzut, facilitând examinarea microscopică, dar mult mai important permiţând stabilirea rezultatului într-o etapă în care întreruperea sarcinilor patologice este mai puţin riscantă.

Efectuarea acestei analize a permis depistarea a 38 de cazuri patologice (16,30%)

Tabelul II
Raportul de cazuri anormale în diferite studii

Studiu	Număr de cazuri investigate	Cazuri diagnosticate prin FISH	Procent de cazuri anormale
Jobanputra (2002) (3)	81	5	6,17%
Weremowicz (2001) (4)	911	75	8,23%
Lim (2002) (5)	130	5	3,84%
Pergament (2000) (6)	2336	87	3,72%
Tepperberg (2001) (7)	5197	570	10,96%
Eiben (1999) (8)	3150	125	3,96%
Gorduza (2007)	**233**	**38**	**16,30%**

TABELUL III
Compararea motivaţiei clinice de efectuare a amniocentezei

	Număr analize (% din total)				
Studiu	Vârstă maternă avansată	Screening biochimic anormal	Anomalii ecografice	Aneuploidie precedentă	Alte motive
Jobanputra (2002) (3)	27 (33,33)	22 (27,16)	23 (28,39)	3 (3,70)	6 (7,40)
Weremowicz (2001) (4)	198 (21,73)	253 (27,77)	429 (47,09)	0 (0)	31 (3,40)
Lim (2002) (5)	10 (7,60)	65 (50)	49 (37,90)	4 (3)	2 (1,50)
Pergament (2000) (6)	1642 (70,29)	510 (21,83)	152 (6,50)	32 (1,36)	0 (0)
Tepperberg (2001) (7)	1301 (27,21%)	907 (18,91)	1469 (30,72)	0 (0)	1104 (23,09)
Eiben (1999) (8)	1449 (46)	1276 (40)	425 (14)	0 (0)	0 (0)
Gorduza (2007)	**88 (37,77%)**	**28 (12,01%)**	**95 (40,77%)**	**18 (7,72%)**	**4 (1,71%)**

dintre care cele 35 cu trisomii autosomale (21, 18 sau 13) ar fi dus la naşterea unor copii ce asociază retard mental şi un sindrom plurimalformativ şi a căror îngrijire ar fi necesitat eforturi susţinute din partea familiei şi societăţii. Procentul de cazuri anormale obţinut de noi este mai mare decât cel obţinut de alţi cercetători (tab. II). O posibilă explicaţie a acestei discordanţe este aceea, că majoritatea studiilor la care neam raportat au fost efectuate în ţări în care diagnosticul prenatal este obligatoriu la gravidele care au vârsta mai mare de 35 (38) de ani, în timp ce la noi a fost efectuată o selecţie a femeilor cu risc.

În lotul nostru principalele motive pentru care a fost efectuată amniocenteza au fost: prezenţa unor anomalii ecografice (40,77%) şi vârsta maternă avansată în momentul concepţiei (37,77%). Aceste date sunt similare cu cele comunicate de alţi cercetători (tab. III) (3,4,5,6,7,8).

În ceea ce priveşte corelaţia dintre rezultatele anormale şi motivaţia efectuării analizei, am observat că la gravidele la care amniocenteza a fost efectuată din cauza prezenţei unei aneuploidii în antecedente sau din alte motive, rezultatul a fost normal întotdeauna. Rezultatele noastre sunt similare cu cele obţinute de alţi autori, care au indicat că aneuploidia a fost prezentă la cel mult 5% din femeile investigate pentru astfel de motive (3,4,5,6,7,8).

La pacientele cu screening biochimic anormal rezultatul a fost anormal doar în 2 situaţii (7,14%). Rezultatele noastre sunt mai mici decât cele citate în literatura de specialitate, care indică că 10-15% din cazurile cu screening biochimic anormal prezintă o aneuploidie. Această constatare indică necesitatea ameliorării modalităţii de interpretare a rezultatelor triplului test prin creşterea numărului de parametri luaţi în calcul.

În cazurile femeilor cu vârstă crescută în momentul concepţiei, la care a fost efectuată analiza, am depistat 11 cazuri anormale (12,5%), valori similare cu cele din literatură care indică că 10-15% din testele efectuate la gravide cu vârstă mare au o aneuploidie (3,4,5,6,7,8).

La sarcinile în care ecografia a relevat existenţa unor anomalii de morfologie fetală, am identificat prezenţa unor aneuploidii în 25 din cele 95 de cazuri (26,15%). Anomaliile ecografice cel mai frecvent asociate cu anomalii cromosomice au fost: hygroma chistică - 7 cazuri din 8 (87,5%), pliu nucal > 3 mm - 3 cazuri din 6 (50%), anomalii congenitale multiple - 5 cazuri din 14 (35,71%) anomalii congenitale cardiace - 2 cazuri din 6 (33,33%) şi anomalii cerebrale - 9 cazuri din 43 (20,93%). Pe baza acestor date considerăm că cele 4 tipuri de anomalii ecografice ar putea constitui indicaţii certe de efectuare a analizei cromosomice prenatale.

Rezultatele noastre în cazurile cu anomalii congenitale depistate ecografic, la care au fost identificate aneuploidii, sunt similare cu cele citate de literatura de specialitate, care indică că în 25-30% din cazurile cu anomalii ecografice se poate identifica o anomalie cromosomică numerică (3,4,5,6,7,8).

CONCLUZII

Studiul nostru a relevat utilitatea tehnicii FISH în diagnosticul prenatal al aneuploidiilor, aspect atestat de identificarea a 38 de cazuri patologice (16,30%). Datele noastre au arătat că principalele indicaţii de efectuare a amniocentezei, urmată de aplicarea tehnicii FISH sunt: vârsta maternă avansată şi prezenţa unor anomalii congenitale depistate ecografic. Un alt aspect deosebit de important este acela că diagnosticul prenatal prin tehnica FISH asigură obţinerea rapidă a rezultatelor, permiţând alegerea unei opţiuni reproductive în cazurile patologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Covic M, Dimofte I, Gorduza EV. Bolile cromozomiale. In: Covic M, Ştefănescu D, Sandovici I editors. *Tratat de Genetică Medicală*. Iaşi: Polirom, 2004, 331-352.
2. Gorduza EV, Rusu C, Buhuşi M. Screeningul şi diagnosticul prenatal. In: *Genetică umană - manual de lucrări practice*. Iaşi: Ed. Kolos Group, 2003, 270-283.
3. Jobanputra V, Roy KK, Kucheria K. Prenatal detection of aneuploidies using fluorescence *in situ* hybridization: A preliminary experience in an Indian set up. *J Biosci* 2002; 27: 155-163.
4. Weremowicz S, Sandstrom DJ, Morton CC, Niedzwiecki CA, Sandstrom MM, Bieber FR. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases. *Prenat Diagn* 2001; 21: 262-269.
5. Lim HJ., Kim YJ, Yang JH et al. Amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection of aneuploidy; experiences in 130 prenatal cases. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 589-592.
6. Pergament E, Chen PX, Thangavelu M, Fiddler M. The clinical application of interphase FISH in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2000; 20: 215-220.
7. Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN et al. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 2001; 21: 293-301.
8. Eiben B, Trawickia W, Hammansa W, Goebela R, Pruggmayerb M, Epplen J. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies in uncultured amniocytes by fluorescence in situ hybridization eEvaluation of >3,000 cases. *Fetal Diag Ther* 1999; 14: 193-197.

BENIGN GASTRIC TUMORS ANATOMOPATHOLOGICAL ASPECTS OF THE GASTRIC WALL

Izabella Sargan, A. Motoc, Monica Adriana Vaida, S. Bolintineanu
"V. Babeş" University of Medicine and Pharmacy Timişoara
School of Medicine
Department of Anatomy and Embryology

BENIGN GASTRIC TUMORS. ANATOMOPATHOLOGICAL ASPECTS OF THE GASTRIC WALL (Abastract): Benign tumours of the stomach are quite rare and are discovered accidentally during routine endoscopy or necroscopy. They represent less than 20 per cent of gastric tumours, and their clinical picture consists in pain, bleeding and antropyloric stenosis. **Material and method**: The cases were studied retrospectively over a 10-year period (1995 - 2005) and consist of patients that underwent needle biopsies and surgery in the Timiş County Hospital. **Results**: Benign tumoural pathology was present in 73 cases, 43 (58.9%) in women, 30 (42.1%) in men. The age of the patients ranged between 36-88 years in women, and 31-87 years in men. The material for study consisted in gastric resection pieces and specimens of needle biopsy. In order to establish the histopathological diagnosis and to define the specific type of the damage, the first specimens were stained using morphological methods. Routine morphological investigation was carried out through Hematoxiline-Eozine staining, which was the standard technique used for all the cases. **Key words**: BENIGN TUMOURS, POLYPS, ADENOMATOUS PROLIFERATION, MESENCHYMAL TUMOURS

Benign tumours are relatively rare, originating in various epithelial and mesenchymal elements that compose the stomach. Discovered during necropsies as early as the 16th century by A. Lusitanus, and later clinically by Quani, in 1857, they started to be studied more and more (2). The aetiopathogeny of benign gastric tumors hasn't been settled yet; their generation and development involves various factors: genetic, heredofamilial, chronic inflammations of the mucosa, irritating diet, anaemia, smoking, as well as exaggerated alcohol and coffee consumption, though there is no concrete evidence pointing to the involvement of any of these factors (3).

From an anatomical point of view, benign gastric tumours can develop in any of the layers of the gastric wall. More often than not, they remain located in their original layer, having an intragastric, extragastric or mixed development (4). Macroscopically, lesions can be single or multiple, sessile- or pedicle-shaped, circumscribed or diffuse, ulcerated or not, most often located in the lower gastric lobe or on the stomach body, and more rarely on the fornix (5). Microscopically, the structure of the tumour is similar to the tissue of origin.

MATERIAL AND METHODS

Benign gastric tumours were found in 73 patients of our study group, representing approximately 14% of the total number of gastric tumours, a lower percentage than that mentioned in literature. The 73 patients came to hospital with the following symptoms: external bleeding manifested by haematemesis or melena, with secondary anaemia (43 cases), dyspeptic syndrome (24 cases, antropyloric stenosis (4 cases), weight loss (2 cases).

RESULTS

The male/female ratio was 0.7. (43 cases - 58.9% women; 30 cases - 42.1% men).

The age of onset for benign tumours ranges between 32-76 years, with a peak between 61-70 years (30 cases).

The material for study consisted of gastric resection pieces (following surgery) and needle biopsy specimens.

WHO classifies benign tumours into three categories:

- pseudotumoural lesions including:

a. neoplastic polyps;

b. hamartomatous polyps / polyposis syndrome polyps;

c. polyps consisting of heterotopic tissue.

- neoplastic polyps (epithelial, endocrine and non-epithelial tumours);
- reactive polypoid lesions.

According to the histopathological classification, the following pathology was found:

- 51 cases represented by polyps;
- 20 cases represented by mesenchymal tumours (12 leiomyomas, 6 schwannomas, 2 angiomas);
- 2 cases of various tumours.

Gastric polyps are noticed in 2-3% of gastroscopies, mostly discovered accidentally. They appear either isolated or within polyposis syndromes. Some of them may be neoplastic, but most of them (80-90%) are non-neoplastic lesions.

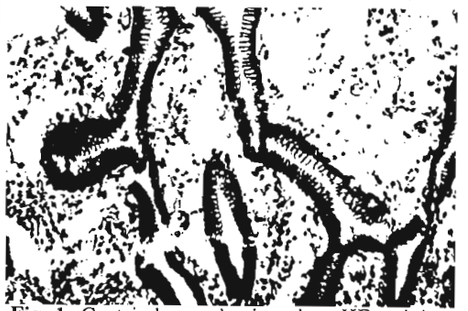


Fig. 1. Gastric hyperplastic polyp. HE staining x100

Hyperplastic polyps represent the most common form of polyps; they are single lesions, but in some cases (20 - 33 per cent) they can also be multiple ones. They are small formations, smooth, lobulate, sessiles, while large polyps are mainly pedicular. They may undergo secondary alterations, such as ulcerations, haemorrhages or may develop in the pyloric canal causing intermittent obstructions (7).

In our study group, of the total of 51 gastric polyps, 28 (approximately 55 per cent) were hyperplastic polyps, and were present in 21 cases of single lesions (fig. 1, 2, 3).

Most hyperplastic polyps appear as a consequence of chronic gastric inflammatory processes, most commonly associated with infectious gastritis, autoimmune gastritis, unspecific chronic gastritis or reflux gastropathy.

Microscopically, there is a proliferation of foveolar cells delimiting elongated, distorted, ramified or dilated lumens, forming cysts (sometimes large ones). Lamina propria has a rich, edematous aspect, infiltrated by lymphocytes, plasmocytes and eosinophils, dissected by ramified, smooth muscle fibres.

Glands are of an antral type, regardless the location of the polyp; oxyntic glands are sometimes present in the polyps that develop in the proximal region of the stomach. Neutrophils are abundant in ulcera-

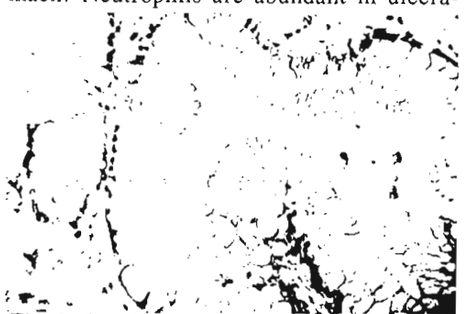


Fig. 2. Gastric hyperplastic polyp. HE staining x200

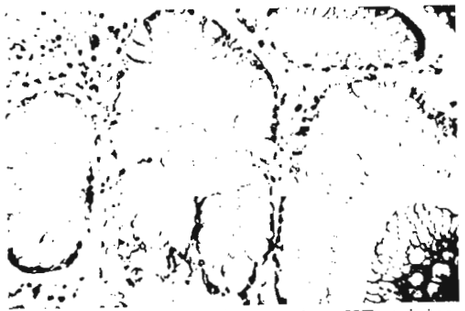


Fig. 3. Gastric hyperplastic polyp. HE staining x200

tive lesions. In some cases, vascular proliferation is present, which confers the lamina propria an aspect of granulation tissue. Although they are not neoplastic in nature, neoplastic transformations (adenomatous or carcinomatous) may occur in some cases.

Juvenile polyps appear as single lesions or within juvenila polyposis syndromes. They represent rounded, smooth formations, attached to the mucosa by a short and narrow pedicle.

Histologically, these polyps are formed of the lamina propria which contains a few cystic glands lined with surface epithelium. Repeated torsion episodes may induce stromal haemorrhages, superficial ulcerations and secondary chronic inflammation.

Fundic gland polyps have an obscure pathogenesis. Initially described within familial colon polyposis, they have been considered either hamartomas or hyperplastic lesions. They are small (<5 mm in diameter) pedicular lesions. Their number can vary; it may increase in time or, on the contrary it may decrease, due to pedicle torsion leading to self-amputation. They have no malignant transformation potential. Histologically, they represent expansions of the fundic glandular compartment, formed of small groups of dilated fundic glands, delimited by main and parietal cells.

The inflammatory fibroid polyp may occur anywhere in the gastrointestinal tract, but more commonly in the stomach, mainly in the antrum. Its frequency is similar in both genders, more common in the sixth decade. Symptomatology is represented by large or torsion polyps (8). Histologically, they form a mass of connective tissue containing lymphocytes, plasmocytes and eosinophils, covered by mucosa which, during its development, may ulcerate. Several small vessels surrounded by hypocellular areas with concentric collagen fibres can be noticed.

Adenomatous polyps are generally small, more often located in the antrum, and with a diameter larger than 2 cm; they can be sessiles, pediculate or villous; when they exceed 2 cm in diameter, they may become malignant. Histologically, cells are hyperchromatic, with elongated nuclei and even architecture. In our study group there were 23 cases of adenomatous polyps, namely: 13 cases of tubular adenomatous polyps (fig. 4) and 10 cases of villous adenomatous polyps (fig. 5).

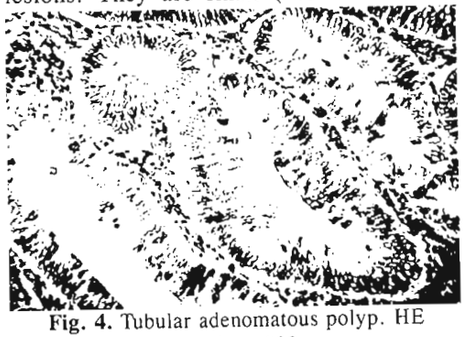


Fig. 4. Tubular adenomatous polyp. HE staining x200

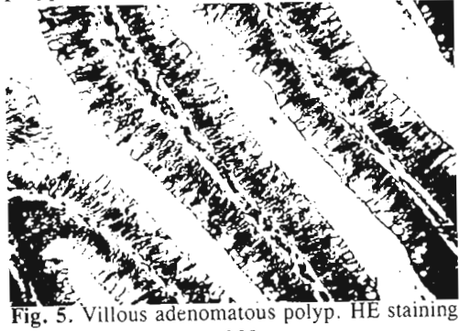


Fig. 5. Villous adenomatous polyp. HE staining x200

Adenomatous polyps are considered low-grade dysplastic lesions but, in most cases, the neoplastic epithelium presents, totally or focally, cytological alterations that justify their classification in high dysplastic degree. The role of these malignant proliferations in the genesis of gastric carcinoma is well-known (9), a fact that is also reflected in our study group by the cases of adenomatous polyps that have turned malignant (6 cases).

Adenomatous proliferation was present in 6 cases in the form of tumoural protrusions on the surface of the mucosa, but also as areas of focal epithelial proliferation in the depth of the mucosa (4 cases).

These proliferations were found either on the surface of the mucosa as plane tubular polyps, or as deep glandular agglomerations. Dysplasia was commonly associated with these forms of adenomatous proliferation, predominantly in deep lesions. We consider that an accurate determination of these lesions is important in establishing final diagnosis, as it offers valuable information on developing possibilities and on the therapeutic conduct.

The most common mesenchymal tumours are: leiomyomas and firbomas, in that order. According to Palmer, these tunmours represent 1/8 of the total of benign gastric neoplasias.

Mesenchymal tumours appear in adults and are equally represented in both genders, with the exception of schwannomas, which are more common in women.

We found 20 mesenchymal tumours in our study group; 12 leiomyomas (7 in men, 5 in women); 2 angiomas (both in women) and 6 schwannomas (3 in either gender).

Mesenchymal tumours are generally round, single lesions, well circumscribed, and located in the mucosa. The supradjacent mucosa may ulcerate, and the resulting bleeding is one of the most common clinical signs. Although it is characteristic for schwannomas, where the ulceration extends deep into the tumour, bleeding may appear in mesenchymal tumours as well. Schwannomas vary in size, those located in the submucosa being the largest ones; these are more commonly located in the antrum.

On the other hand, leiomyomas are more common near the gastro-oesophageal junction.

If a surgically removed benign mesenchymal tumour relapses or develops metastases, it is most likely that the tumour has been malignant from the start, therefore the histological exam should be reviewed carefully. Untreated vascular tumors lead to malignancy (fig. 6).

Differential diagnosis of benign gastric tumours also includes their differentiation from traces of abnormal pancreatic tissue located in the gastric wall. These traces of pancreatic tissue, usually asymptomatic, sometimes manifest themselves through epigastric pain, incomplete pyloric stenosis and haemorrhage. Pancreatic traces are usually present in the antrum or in the prepyloric region of the stomach, situated in the submucosa; they can reach 3 cm in diameter, and are characterized by umbilical protrusion due to a central ductal opening which communicates by a ductal segment with the pancreatic acini forming the tumour.

The two cases we found on histological samples were represented by inflammatory pseudotumours. These are described as fibroid or inflammatory polyps, eosinophilic

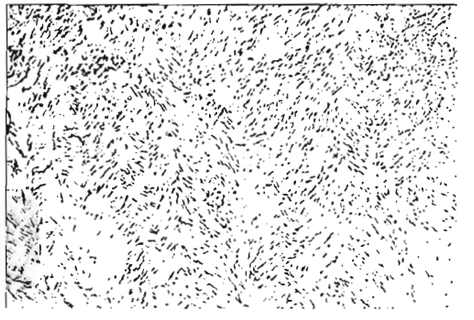


Fig. 6. Benign stromal tumor. HE staining x100

granuloma, eosinophilic gastritis, submucous gastric granuloma with eosinophil infiltration. These formations are located in the antrum and may reach a few centimeters in diameter, the supradjacent mucosa being almost always ulcerated. The lesions correspond histologically to a connective inflammatory tissue with vascular proliferation and eosinophils Although the existence of these inflammatory pseudotumours can manifest itself by bleeding, anaemia or pyloric obstruction, they are most of the times asymptomatic. Their being mistaken for carcinomas raises several problems of differential diagnosis and therapeutic conduct.

CONCLUSIONS

The study shows that there is a decrease in the number of cases during 2000 - 2005 as compared to 1995 - 2000. As far as its incidence is concerned, benign tumoural pathology is more common between ages 61-70 (30 cases).

According to their location, 59 of the benign tumours were located in the antrum, 12 in the cardiotuberosity region, and 2 in the prepyloric region.

Seventy per cent of the tumours located in the antrum (41 cases) and 66 per cent of the cardiotuberosity ones (8 cases) were positive for H. pylori.

Adenomatous proliferations were present both on the surface of the mucosa and in the deep areas of focal epithelial proliferation (polyps - 51 cases). Mesenchymal tumours (20 cases) were located in the submucosa. Endoscopy and needle biopsy, forward-looking endoscopy, made possible obtaining proper biopsy specimens from the suspicious areas.

Hyperplastic and adenomatous polyps appear as echogenic masses that do not alter the pentalaminar structure of the stomach. Leiomyomas have a homogeneous echostructure and are well delimited. In certain cases the muscular layer of the mucosa or the muscular layer proper that is in contact with the leiomyoma may be thickened, which points to the nature of the tumour. The benign character of the tumour is suggested by the fact that the lesion moves the surrounding tissues, without invading them. Bulky tumours can have a non-homogeneous structure caused by bleeding, necrosis, ulceration or intratumoural calcification. Even if sometimes it displays a number of suggestive aspects, the leiomyoma cannot be differentiated from the leiomyosarcoma or from other tumours of the submucosa.

REFERENCES

1. Sârbu V. *Patologie chirurgicală*. Constanţa : Ed. University Press, 2001.
2. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. Bucureşti : Ed. Medicală, 2004.
3. Donovan A. Benign tumors of the stomach. In : Davis C ed. *Textbook of Surgery*. Philadelphia : WB Saunders Company, 1977.
4. Burlui D, Brătucu E. Tumori gastrice benigne. Forme particulare. Consideraţii terapeutice. *Chirurgia* 1981 ; 30 : 267-272.
5. Popovici G et al. Tumorile benigne ale stomacului. *Chirurgia* 1977 ; 26 : 255-259.
6. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *H. pylori* was eradicated. *Ann Int Med* 2001 ; 380-386.
7. Owen DA. Stomach. In : Sternberg SS editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. New York : Raven Press Ltd, 1994, 1238-1303.
8. Ming SC, Goldman H. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1992.
9. Schlemper RJ, Kato J, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia : differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol* 2001 ; 36 : 445-456.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 3

TEHNICA MLPA. PRINCIPII ŞI UTILITATE PRACTICĂ

Cristina Rusu[1], Adriana Sireteanu[1], Maria Puiu[2], Cristina Skrypnyk[3], E. Tomescu[4], Katalin Csep[5], Victoria Creţ[6], Ligia Barbarii[7]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Genetică Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Genetică Medicală
Universitatea Oradea
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Genetică
IOMC Bucureşti
4 Departamentul de Genetică
Universitatea de Medicină Târgu Mureş
Facultatea de Medicină
5 Disciplina de Genetică
6 Clinica 1 Pediatrie Cluj Napoca
Institutul de Medicină Legală "Mina Minovici" Bucureşti
7 Laboratorul de Genetică

MLPA TECHNIQUE - PRINCIPLES AND USE IN PRACTICE (Abstract) : MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) is a recently introduced method, based on PCR principle, useful for the detection of different genetic abnormalities (aneuploidies, gene deletions/ duplications, subtelomeric rearrangements, methylation status etc). The technique is simple, reliable and cheap. We present this method to discuss its importance for a modern genetic service and to underline its multiple advantages. **Key words** : MLPA, SUBTELOMERIC REARRANGEMENTS, GENETICS

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) este o metodă nouă (introdusă în 2002), bazată pe principiul PCR, cu multiple aplicaţii în domeniul Geneticii medicale. Tehnica este simplă, poate analiza în paralel 45 de secvenţe de ADN genomic (test multiplex), utilizând cantităţi mici de ADN (20 ng). MLPA poate fi folosită pentru detecţia aneuploidiilor, a deleţiilor/ microdeleţiilor, detecţia de mutaţii cunoscute sau a metilării ADN-ului, dar şi pentru cuantificarea relativă a ARN mesager. Efectuarea unei reacţii MLPA necesită doar un termociclor şi un sistem de electroforeză capilară, preţul fiind sub 15 Euro/test. Un avantaj major constă în faptul că poate fi analizat ADN parţial degradat (extras din ţesuturi incluse la parafină sau formolizate sau ADN fetal liber din plasma maternă).

În prezent sunt disponibile kituri MLPA pentru detecţia următoarelor tipuri de anomalii :

- Aneuploidii (anomalii numerice ale cromozomilor 13, 18, 21, X şi Y) - în special pentru diagnostic prenatal ;
- Deleţii/ duplicaţii ale unor zone cro-

mozomiale (ex. Sindrom Williams, Velocardio-facial, Charcot-Marie-Tooth);

- Rearanjamente subtelomerice;
- Deleţii/ duplicaţii ale unuia/mai multor exoni ai unei gene (ex gena DMD în distrofia musculară Duchenne/ Becker);
- Anomalii cantitative ale genelor implicate în cancer (ex. TP53);
- Cuantificarea metilării anumitor gene/regiuni cromozomice (ex. Sindromul Prader Willi), cu aplicaţii în epigenetică şi amprentare;
- Analiza ARNm pentru gene implicate în apoptoză şi inflamaţie.

Deleţia unuia/mai multor exoni ai unei gene nu poate fi detectată prin alte tehnici precum secvenţierea, SSCP sau DGGE, datorită prezenţei copiei normale a genei. Tehnica FISH nu este suficient de sensibilă pentru a detecta numărul anormal de copii ale unui singur exon. Tehnica Southern blot poate detecta majoritatea deleţiilor, dar este dificil de efectuat. Real time PCR (RT PCR) şi tehnicile array nu sunt suficient de reproductibile pentru a detecta o creştere cu 50% a numărului de copii a unei secvenţe genomice mici. În plus, RT PCR şi FISH nu pot fi folosite cu uşurinţă în format multiplex. Tehnicile multiplex se folosesc în cazul bolilor produse de un număr anormal de copii ale unui singur exon (ex. pentru gena BRCA1 trebuie cercetaţi 24 exoni, iar pentru gena DMD - 79 de exoni).

În prezent există kituri MLPA pentru peste 75 de aplicaţii, pentru multe altele kiturile fiind în curs de elaborare. Kiturile MLPA sunt comercializate la un preţ aproximativ de 1.000 Euro/kit pentru 100 de reacţii. Fiecare reacţie MLPA va oferi informaţii privind numărul anormal de copii din maxim 45 secvenţe diferite de ADN genomic. Toţi reactivii necesari (ligaza, polimeraza, deoxiribonucleotidele şi amorsele etichetate) sunt incluşi în kituri. Singura dotare necesară este un termociclor şi un echipament pentru electroforeză capilară.

MLPA reprezintă de fapt o metodă care supune o probă de acid nucleic unei reacţii PCR multiplex în care mai multe secvenţe specifice sunt amplificate simultan folosind o singură pereche de amorse PCR. Produşii de amplificare generaţi sunt separaţi prin electroforeză tip secvenţiere.

Deşi reacţia de amplificare din cadrul MLPA este foarte reproductibilă, unele secvenţe sunt amplificate cu o eficienţă cu 1-2% mai mică la fiecare ciclu PCR, ceea ce are ca rezultat un vârf mai mic. Prin urmare, profilul unei singure amplificări MLPA nu va oferi suficiente informaţii, fiind necesară comparaţia lui cu un profil similar obţinut pe o probă ADN de control. Comparat cu o reacţie de control, vârful fiecărui produs de amplificare reflectă numărul de copii al secvenţei ţintă în proba analizată. O deleţie a unuia/ mai multor exoni poate fi detectată ca o scădere a vârfului/ vârfurilor corespunzătoare acelor exoni. În schimb, duplicaţiile vor duce la vârfuri mai ample decât vârfurile martor.

Testele MLPA sunt proiec-tate astfel încât lungimea fiecărui produs de amplificare să fie diferită. În kiturile disponibile în prezent, diferenţa de lungime dintre produşii de amplificare este de obicei de 9 nucleotide. Produşii de amplificare MLPA au dimensiuni de 130 - 480 nucleotide, acest interval oferind o separare optimă pe gelurile tip secvenţiere.

Reacţia obişnuită PCR multiplex necesită o pereche de amorse PCR pentru fiecare fragment care trebuie amplificat. Amorsele trebuie să fie prezente în cantităţi mari în timpul reacţiei PCR, iar prezenţa unor amorse diferite în cantităţi mari poate cauza dificultăţi. Amplificarea PCR multiplex obişnuită nu poate fi folosită pentru cuantificarea relativă a secvenţelor ţintă deoarece eficienţa diferitelor perechi de amorse nu este egală. Mici diferenţe în ceea ce priveşte condiţiile reacţiei duc deseori la rezultate foarte diferite. Reacţiile MLPA sunt mai robuste deoarece toate fragmentele sunt amplificate cu ajutorul unei singure perechi de amorse PCR.

Cum este posibilă amplifi-carea a 45 de fragmente specifice diferite folosind o singură pereche de amorse? Acest lucru nu este posibil cu metoda PCR multiplex obişnuită. În MLPA nu sunt amplificate probele de acizi nucleici, ci se face o copie a sondei prin hibridizarea a două sonde cu fiecare secvenţă ţintă, urmată de o reacţie de ligare. Aceste copii ale secvenţelor sunt amplificate într-o reacţie PCR multiplex cu ajutorul unei singure perechi de amorse.

Sondele MLPA constau din două jumătăţi ce hibridizează cu situsuri învecinate în secvenţa ce trebuie detectată. Prima jumătate este formată dintr-un fragment complementar amorsei 1 şi un fragment complementar secvenţei de analizat. A doua jumătate este formată dintr-un fragment complementar amorsei 2, un fragment de lungime variabilă (pentru diferenţierea în funcţie de lungime a produşilor de amplificare) şi un fragment complementar secvenţei de analizat. Fiecare din cele 2 sonde se leagă numai dacă există complementaritate perfectă între sondă şi secvenţa de analizat. Cele două jumătăţi ale fiecărei sonde sunt ligate una cu alta cu ajutorul unei ligaze specifice, dar numai atunci când ambele sunt hibridizate în situsuri adiacente ale secvenţei ţintă. Într-un amestec de sonde MLPA sunt prezente maxim 45 de sonde. Concentraţia sondelor prezente într-o reacţie MLPA şi durata reacţiei de hibridizare sunt suficiente pentru a permite hibridizarea aproape completă a secvenţelor ţintă cu sondele corespunzătoare. Prelungirea reacţiei de hibridizare sau adăugarea în exces a sondelor nu va influenţa rezultatele obţinute. Într-o reacţie MLPA tipică sunt prezente aproximativ 500.000.000 de copii ale fiecărei sonde oligonucleotidice, în timp ce în 60 ng de ADN uman există numai 20.000 de copii pentru majoritatea secvenţelor ţintă. Numai sondele hibridizate cu o secvenţă ţintă sunt ligate şi amplificate exponenţial în reacţia PCR. Amorsele folosite pentru amplificarea sondelor ligate conţin un semnal fluorescent care să permită identificarea lor ulterioară la electroforeza capilară. Puterea relativă a semnalului fiecărui produs de amplificare este determinată în principal de numărul de copii ale secvenţei ţintă din probă.

Sondele MLPA care nu identifică o secvenţă ţintă nu pot fi amplificate exponenţial în reacţia PCR şi nu trebuie înlăturate precum în tehnica MAPH înrudită.

Protocolul reacţiei MLPA este extrem de simplu:

- Denaturarea ADN (20-500 ng) prin încălzire la 98°C într-un termociclor;
- Adăugarea sondelor MLPA; se lasă peste noapte la 60°C pentru hibridizare;
- Adăugarea de ligază şi tampon ligază; ligare la 54°C (15 min);
- Inactivarea ligazei prin încălzire la 98°C;
- Adăugarea de amorse PCR, deoxiribonucleotide (dNTPs) şi polimerază; startul reacţiei PCR;
- Analiza produşilor prin electroforeză capilară.

AVANTAJELE MLPA

1. Aceeaşi tehnică poate fi folosită pentru mai multe aplicaţii diferite. Diferenţa constă în amestecul de sonde folosit.
2. Multiplex: o singură reacţie dă informaţii privind (maxim) 45 de ţinte. Pentru majoritatea aplicaţiilor, aceasta este suficientă pentru a răspunde întrebărilor specifice ale medicului.
3. Testul MLPA este relativ ieftin (15 Euro/test, considerând kitul şi consumabilele aferente).
4. Tehnica este uşor de efectuat, un număr mare de probe putând fi testat simultan.
5. Rapidă: rezultatul este furnizat în 24 ore.

6. Reactivii sunt foarte stabili.

7. Sensibilă: sunt necesare doar 20 ng de ADN uman. Rezul-tatele nu depind de cantitatea probei de ADN folosite.

8. Reproductibilă: detectează mici diferenţe în numărul de copii (ex. 3 vs. 2 copii ale unei secvenţe genice din genomul uman).

9. Detectează o secvenţă de nu-mai 60 de nucleotide, de aceea poate fi folosită pentru detecţia deleţiilor/ duplicaţiilor unui singur exon. Poate distinge secvenţe care diferă doar printr-un singur nucleotid.

10. MLPA poate fi folosită pe ADN parţial degradat (ţesuturi formolizate sau incluse la parafină).

11. Investiţie minimă: echipamentul necesar pentru MLPA, un termociclor şi un echipament de electroforeză capilară, este prezent în majoritatea laboratoarelor de biologie moleculară.

DEZAVANTAJELE MLPA

1. Reacţiile MLPA sunt mai sensibile la agenţi contaminanţi (inhibitorii PCR precum mici urme de fenol) decât reacţiile PCR obişnuite.

2. Rezultatele depind de calitatea probei.

3. Tehnica nu detectează translocaţiile echilibrate.

4. Necesită o perioadă mare de timp şi este dificilă dezvoltarea unui amestec de sonde propriu. Fiecare sondă necesită proiectarea şi prepararea unei clone M13, purificarea unui ADN monocatenar al acelei clone şi digestia acestuia cu ajutorul unor enzime scumpe.

5. Spre deosebire de FISH, MLPA nu poate fi folosită pentru a cerceta celule unice. Analiza MLPA a probelor ADN din amestecuri de celule va oferi numărul de copii mediu per celulă. Astfel, va fi dificilă detecţia unor deleţii ale unei anumite gene în cancer dacă proba din care derivă ADN-ul conţine mai puţin de 50% celule canceroase.

6. MLPA nu este potrivită pentru detecţia unor mutaţii noi, deşi sondele pot fi proiectate pentru a detecta mutaţii cunoscute specifice. Mutaţiile punctiforme/polimorfismele cuprinse în 4 nucleotide de la situsul ligării pot afecta puterea semnalului. Mutaţiile/polimorfismele exact la situsul ligării vor avea ca rezultat o scădere a semnalului similară unei deleţii a întregii secvenţe ţintă a acelei sonde. Mici deleţii/inserţii de până la 20-30 nucleotide ale situsului ligării pot afecta semnalele sondelor prin destabilizarea hibridului probă ADN-sondă.

7. Metoda este deocamdată folosită în scop de cercetare, nefiind certificată ISO.

CONCLUZII

Tehnica MLPA este o metodă ce promite mult pentru viitor, fiind ieftină şi simplă, acelaşi protocol putând fi utilizat pentru multiple aplicaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Armour JAL, Barton DE, Cockburn DJ, Taylor GR. The detection of large deletions or duplications in genomic DNA. *Human Mutation* 2002; 20: 325-337.
2. Bunyan D. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). http://www.ngrl.co.uk/Wessex/mlpa.htm.
3. http://www.mrc-holland.com/pages/support_pagepag.html.
4. http://www.genycell.com/images/productos/brochures/pre-post__37.pdf - Cheap and Sensitive Genomic Profiling.
5. Loryn SN, Graham TR. MLPA and MAPH: New techniques for detection of gene deletions. *Human Mutation* 2004; 23: 413-419.
6. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Human Mutation* 2004; 23: 17-21.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

MANAGEMENTUL UNUI SPITAL - MODELE DE EVALUARE

I. Bârliba, Camelia Bogdănici
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi

HOSPITAL MANAGEMENT - PERFORMANCE MEASURING MODELS (Abstract): High performance of a hospital follows aims: reaction and needs of the community, integrity of health system, availability of hospital services for all population without difference of social, culture, religion or ecomonic status. This paper reviews some experience in developing countries for understanding hospital performance and methods for measuring the quality of hospital management. All these methods are studied by manager and the staff of Hospital "Sf. Spiridon" Iaşi, Romania for a strong medical and economic management. **Key words**: HEALTH, MANAGEMENT, PERFORMANCE, HOSPITAL

Aprecierea performanţelor reprezintă un proces prin care se decide cât de bine este efectuată o activitate de muncă de către angajaţii unui anumit loc de muncă. Înalta performanţă a unui spital ar trebui să aibă la bază: competenţe profesionale în aplicarea cunoştinţelor actuale; utilizarea tehnologiilor şi resurselor disponibile; un risc minim pentru pacient şi satisfacţia pacientului (1,2).

În domeniul îngrijirii sănătăţii, înalta performanţă urmăreşte: reacţiile la nevoile şi cerinţele comunităţii, integrarea serviciilor în sistemul general de promovare a sănătăţii, evaluarea în raport cu disponibilitatea de a asigura servicii spitaliceşti pentru toţi pacienţii indiferent de barierele fizice, culturale, sociale, demografice şi economice (3).

De peste un an spitalele din România sunt conduse de manager împreună cu Comitetul director format din Director medical, Director de îngrijiri, Director financiar etc. Realizările managerului unui spital sunt judecate prin prisma performanţelor medicale şi economice, urmărite în permanenţă de întreg Comitetul director. Lucrarea îşi propune aprecierea metodelor de evaluare utilizate în ţările dezvoltate, încercând a implementa în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" acele metode care sunt cele mai apropiate de sistemul de sănătate din România.

1. MODELE DE EVALUARE A PERFORMANŢELOR MANAGEMENTULUI UNUI SPITAL

1.1 Experienţa canadiană

a. Modelul canadian (Asociaţia Spitalelor din Ontario, OHA) integrează:

1. fluxul financiar intern,
2. relaţia privitoare la pacient,
3. training-ul;
4. evoluţia.

Asociaţia Spitalelor din Ontario a elaborat un cadru abordabil care:

- este determinat de furnizorul de servicii;
- are participare voluntară;
- este protejat de riscuri;
- utilizează metodologie disponibilă public;
- protejează datele medicale şi confidenţialitatea pacientului;
- asigură validitatea ştiinţifică a selecţiei indicatorilor;

· raportările sunt de natură publică, privată şi au şi caracter de cercetare.

b. Universitatea din Montreal

Cercetătorii de la Universitatea din Montreal (4) au elaborat un alt model, având la bază *teoria sistemului social al lui Parsons* conform căreia fiecare organizaţie trebuie :

1. să se adapteze la mediu : să răspundă valorilor sociale, achiziţiei şi utilizării resurselor, aportului comunităţii, cercetării şi dezvoltării ;

2. să atingă scopuri ca : satisfacerea acţionarilor, eficacitate, eficienţă ;

3. să producă servicii de înaltă productivitate, calitate şi coordonare ;

4. să menţină cultura şi valorile, un consens sau climat organizaţional, precum şi sănătatea la locul de muncă.

1.2 Modelul danez

Acest model este centrat pe drumul urmat de către pacienţi, cu trei perspective diferite :

- o perspectivă clinică : internare, evaluare, investigare, externare, urmărire ;
- perspectiva pacientului : informare/ comunicare, coordonare, continuitate, drepturile pacientului, siguranţa pacientului ;
- o perspectivă organizaţională : informaţii publice, management, resurse umane, cercetare, training, managementul riscului.

1.3 Modelul francez

Modelul elaborat de cercetătorii francezi este o versiune simplificată a celui realizat de Universitatea din Montreal. Acest model

TABELUL I

Caracteristici ale performanţei manageriale a unui spital

Calitate şi siguranţă	**Personal şi specialişti**
- % pacienţilor din urgenţe examinaţi în 15 minute de la sosire; - rata neplanificată a internărilor după intervenţie chirurgicală; - % de pacienţi prezentaţi la urgenţe care au primit instrucţiuni scrise la externare; - reveniri neplanificate; - instrucţiuni privitoare la cele mai bune practici clinice bazate pe dovezi; - timpul scurs de la ordinul de transfer intraspitalicesc şi externare; - % din personal care raportează toate erorile de medicaţie; - erori de aplicare a medicaţie; - perioada medie de internare pentru DRG (diagnosis related groups) .	- satisfacţia personalului; - satisfacţia medicului; - % din personal evaluat în privinţa competenţelor în ultimul an; - numărul de persoane respinse la procesul de selecţie - nivelul cheltuielilor pentru training; - gradul de productivitate a personalului; - ore de educaţie medicală continuă;
Pacienţii şi comunitatea	**Costuri şi dezvoltare**
- timpul de aşteptare la urgenţe să nu depăşească 30 minute; - satisfacţia pacientului: urgenţe (ER); - satisfacţia pacientului: IP (intra operator); - satisfacţia pacientului: OP (post operator); - % din pacienţi ce înţeleg instrucţiunile primite la externare; - % din pacienţi care percep accesul la servicii; - % din costurile de spitalizare înţelese de pacienţi; - % din pacienţi care cred că serviciile de bază corespund nevoilor şi aşteptărilor.	- solicitări refuzate din total cheltuieli; - salarii & beneficii ca % din venitul net al pacienţilor; - vechimea spitalului; - costuri medii pe externări; - flux financiar; - creşteri ale venitului net faţă de perioada anterioară; - nivelul datoriilor acumulate; raportul datorii/achitate.

Sursa : *Measuring Hospital Performance to Improve the Quality of Care in Europe : A need for clarifying the concepts and defining the main dimensions* " Report on a WHO Workshop, Barcelona, Spain 10-11 January 2003

prezintă trei dimensiuni principale :

1. atingerea scopurilor (calitatea clinică şi epidemiologică),

2. utilizarea optimă a resurselor ;

3. capacitatea de adaptare la schimbare şi de inovaţie.

Experienţa franceză nu are ca scop un singur model, ci doar un cadru care să asigure faptul că dimensiunile legitime sunt incluse şi disponibile spitalelor participante.

1.4 Modelul american dezvoltat de Falls Memorial Hospital, Minesota

Modelul prezentat dezvoltă caracteristici folosite în performanţa managerială a spitalului (tab. I) precum (5,6) :

- *calitate şi siguranţă* generate de urgenţa abordării pacienţilor ;

- *pacienţii şi comunitatea* exprimate prin : satisfacţia pacientului, procentul de percepere a acestuia cu privire la instrucţiunile prescrise de medic şi gradul de înţelegere a potenţialului şi resurselor spitalului ;

- *personal şi specialişti* evidenţiate prin satisfacţia profesională şi financiară a personalului medical şi nemedical ;

- *costuri şi dezvoltare* ce conduc la analize de natura creşterii eficienţei în utilizarea resurselor, plăţii la termen a furnizorilor de produse şi servicii, identificării şi utilizării surselor proprii de venituri.

1.5 Modelul englez

Cadrul de evaluare din Marea Britanie elaborat de Departamentul de Sănătate pentru fiecare spital din Anglia stabileşte măsuri în şase domenii principale (7) :

1. îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei ;

2. accesul egal la servicii ;

3. oferirea de servicii medicale de înaltă calitate ;

4. eficienţă în utilizarea resurselor ;

5. experienţa pacienţilor şi a personalului medical ;

6. creşterea stării de sănătate.

Echitatea şi *accesibilitatea* ar putea fi logic incluse în performanţa spitalului, dar nu este clar dacă aceste dimensiuni privesc mai mult performanţa generală a sistemului de sănătate decât cea a spitalelor luate individual.

Siguranţa pacientului ar trebui de asemenea subliniată având în vedere interesele actuale ale WHO (Organizaţia Mondială a Sănătăţii). Un prim rezumat al diferitelor dimensiuni discutate de către experţi, orientate către scopuri WHO, a inclus eficienţa (inclusiv prevenirea şi promovarea sănătăţii), centrarea pe pacient, siguranţa, inovaţia, reacţiile comunităţii (la nevoi şi cerinţe) şi integrarea în sistemul general.

Apreciem modelele prezentate ca fiind perfect adaptabile sistemului economic şi social al ţărilor pe care îl reprezintă. Preluarea şi introducerea acestor tipuri de modele pe structura sistemului sanitar românesc, presupune în primul rând o dezvoltare economică solidă, bazată pe o înaltă productivitate, capabilă să genereze resursele financiare necesare.

O creştere economică reală va genera ridicarea nivelului de trai, urmată de : reducerea migraţiei masive a personalului medical calificat şi înalt calificat, construcţia de spitale moderne dotate cu aparatură şi tehnică medicală de ultimă generaţie, conştientizarea populaţiei asupra necesităţii unui nivel de viaţă sănătos (eliminarea alcoolului, tutunului şi a altor factori de risc), prezentarea în timp util şi periodic la medic pentru a preîntâmpina apariţia fazelor cronice ale bolilor. Rolul managerului este de a mobiliza resursele financiare şi umane necesare oferirii unui act medical profesionist ce va genera satisfacţia pacientului (8,9).

2. METODE DE MĂSURARE A PERFORMAŢELOR SPITALULUI

În categoria metodelor de măsurare a performanţelor spitalului (4,10) regăsim :

- *inspecţia spitalelor* privind aplicarea regulilor de licenţă în vigoare ;

- *observarea pacienţilor* pentru a evalua confortul şi satisfacţia acestora ;

- *evaluări realizate de o a treia parte* ;
- *indicatori statistici* privind metode de îmbunătăţire a calităţii şi cercetării medicale ;
- *evaluări interne* ale spitalelor.

2.1 Inspecţia spitalelor

Majoritatea ţărilor au inspectorate statutare care monitorizează conformarea spitalelor la regulile de licenţă în vigoare. Funcţiile specializate includ : protecţia împotriva radiaţiilor, igiena, dispozitivele medicale, controlul infecţiilor nozocomiale şi transfuziile de sânge. Aceste inspecţii sunt legale şi transparente, dar nu sunt foarte uşor de aplicat. Standardele se adresează cerinţelor legale minime pentru ca o organizaţie medicală să funcţioneze (11,12). De obicei nu se adresează proceselor clinice sau performanţei spitalului. Când evaluarea este realizată local de un reprezentant guvernamental sau de un agent desemnat, e posibil să existe puţină consecvenţă a rapoartelor la nivel naţional, iar atunci când este foarte centralizată, rezultatele nu sunt adesea împărtăşite personalului.

Unele agenţii guvernamentale, cum ar fi Comisia Întrunită din SUA, definesc standardele pentru autorizarea spitalelor, dar le formulează pe baza evaluărilor realizate independent pe bază de programe de acreditare, iar ele monitorizează conformarea la acestea.

Inspecţia spitalelor promovează conformarea şi măsoară performanţa reducând-o la cerinţele minimale de siguranţă. Nu încurajează inovaţia sau informarea pacienţilor şi a furnizorilor.

În conformitate cu normele Comunităţii Europene, România, ca ţară membră a Uniunii Europene, este obligată să îndeplinească condiţiile cerute de inspecţie în vederea obţinerii în primul rând a Autorizaţiei sanitare de funcţionare şi apoi în mod obligatoriu a acreditării spitalului.

2.2 Observarea pacienţilor

Performanţa spitalelor va putea fi obţinută printr-o preocupare continuă pentru educaţia sanitară a pacienţilor, confort, obţinerea satisfacţiei răspunsului privind satisfacţia pacienţilor prin intermediul chestionarelor şi de continuitatea în îngrijiri. Unele guverne şi agenţii interguvernamentale încearcă să-i facă pe pacienţi mai conştienţi de drepturile lor de a ridica nivelul aşteptărilor, uneori reduse, prin publicarea unei carte şi legiferarea protecţiei drepturilor pacienţilor. Majoritatea programelor de acreditare la nivel mondial cer instituţiilor de sănătate să realizeze evaluări sistematice ale percepţiei pacienţilor externaţi.

De exemplu, în Marea Britanie se cere tuturor spitalelor să prezinte anual un raport de activitate. Rezultatele sunt predate Departamentului de Sănătate pentru a fi utilizate în Cadrul Naţional de Evaluare a Performanţei. Aceste date sunt publicate pe Internet şi sunt oferite stimulente financiare spitalelor care demonstrează că au ca preocupare centrală îngrijirea pacientului.

2.3 Evaluări realizate de o a treia parte

Organizaţia Internaţională de Standardizare măsoară performanţa spitalelor mai mult în termeni de conformitate a acestora la standardele internaţionale cu privire la adaptarea lor la sistemele de calitate, decât în ceea ce priveşte funcţiile şi obiectivele spitalelor. Avantajul teoretic este că certificatul eliberat de ISO este recunoscut internaţional.

Evaluarea reciprocă este un sistem de autoevaluare şi dezvoltare profesională care se realizează în spitale prin vizite reciproce în cadrul unor programe care vizează anumite specializări. Metoda este limitată de faptul că are la bază analiza unor secţii specializate (chirurgie, endocrinologie, dermatologie, O.R.L) şi nu spitalele ca întreg.

Programele de evaluare reciprocă pot oferi o sursă de standarde şi evaluări în vederea armonizării managementului şi al resurselor umane la nivel naţional şi internaţional cu recunoaşterea reciprocă a training-urilor.

Acreditarea - programele de acreditare măsoară performanţa spitalelor în legătură cu conformarea la standardele referitoare la rezultatele şi procesele organizaţionale – şi din ce în ce mai mult clinice.

Un studiu global al WHO (Organizaţia Mondială a Sănătăţii) a identificat 36 de programe de acreditare naţionale din care în Europa, 17 programe aveau în vedere spitalele (13). Conform studiului, programele naţionale de evaluare şi acreditare a spitalelor din Europa au în comun concordanţa standardelor şi proceselor de evaluare în conformitate cu principiile ALPHA ale Societăţii Internaţionale pentru Calitate în Sistemul de Sănătate

2.4 Indicatorii statistici

Indicatorii statistici analizează aspecte ale managementului performanţei privind îmbunătăţirea calităţii şi a cercetării medicale (14,15). Ei sunt instrumente de evaluare internă şi externă a performanţei spitalului. Ar trebui să fie elaboraţi astfel încât să măsoare atingerea obiectivelor prestabilite, dar deseori în practică sunt selectaţi pe baza informaţiilor disponibile.

Studiile referitoare la utilizarea indicatorilor statistici în analiza performanţelor managementului unui spital arată că :

- în 1996 - SUA : datele referitoare la rezultate nu identificau spitalele cu o calitate scăzută a actului medical ;
- cercetările din Europa şi SUA au arătat că există mari variaţii între valorile exprimate de pacienţi şi informaţiile din rapoartele naţionale ;

2.5 Integrarea sistemelor de măsurare a performanţei

Rapoarte naţionale recente din ţări precum Australia, Scoţia, şi Statele Unite au examinat modul în care mecanismele externe de măsurare a performanţei contribuie la dezvoltarea internă.

Concluziile sunt :

- implicarea activă a pacienţilor ;
- programele naţionale de sănătate trebuie să fie comparabile internaţional ;
- standardele, procesele şi rezultatele evaluărilor externe trebuie să fie transparente şi accesibile publicului.

Guvernele trebuie să încurajeze armonizarea standardelor, măsurilor, stimulentelor şi a informaţiei publice, să dezvolte colaborarea dintre sectorul public şi privat iar sistemul nu trebuie să se bazeze exclusiv pe o singură sursă de informaţii. Statul trebuie să stimuleze performanţa (16) precum şi eficienţa fiecărui pion (manager, medic, asistente etc).

Principii relevante bazate pe experienţa internaţională includ :

- lipsa de performanţă este rezultatul eşecului aplicării proceselor şi sistemelor de management ;
- evaluarea performanţei cere metode de măsurare valide în conformitate cu standarde în vigoare ;
- fiabilitatea indicatorilor este determinată în primul rând de acurateţea, cuprinderea şi ritmul informaţiilor referitoare la pacient colectate la nivel instituţional ;
- comparaţiile valide ale performanţei între instituţii cer o standardizare riguroasă a criteriilor şi metodelor de evaluare, mai ales dacă urmează să fie realizate şi utilizate în ţări diferite.

CONCLUZII

Evaluarea performanţelor managementului din spital se realizează în baza unor criterii obiective, cuantificabile, stabilite la nivel naţional ce vizează *intrările* (resursele umane, financiare şi materiale), *procesele* (activităţile propriu-zise de management în succesiunea desfăşurării lor) şi *ieşirile* (corespondenţa rezultatelor obţinute cu realizările asumate prin contractul de management).

Resursele financiare nu vor acoperi în totalitate cerinţele unui act medical superperformant. Referindu-ne în mod concret

la situaţia actuală din sistemul românesc de asistenţă medicală, este îngrijorător faptul că între cerinţele unui act medical de calitate şi resursele disponibile există un decalaj considerabil.

De regulă, când vorbim de criterii de performanţă managerială în domeniul medical şi de apariţia unor priorităţi imediate, medicul este considerat un om bun, milos, generos şi altruist în vreme ce managerul ar fi o maşină care face tot timpul socoteli, operând cu cifre, dincolo de care nu se întrezăreşte nimic din suferinţele şi speranţele de însănătoşire ale pacienţilor reali. Dimpotrivă, el poate fi, şi de multe ori chiar este, o persoană la fel de sensibilă şi de bine intenţionată ca şi medicul. Dar misiunea lui, în calitate de manager, este să asigure o eficienţă cât mai mare a actului medical.

Din analiza managementului în sistemul de sănătate în ţările avansate, rezultă că deciziile manageriale cele mai complicate se impun în sistemul public de sănătate care, peste tot în lume, asigură cea mai mare parte a serviciilor medicale.

În acest context, între etica managerială şi deontologia medicală există deopotrivă o divergenţă axiologică de principiu, dar şi o serie de convergenţe potenţiale, mai degrabă sub forma unor analogii decizionale, pe fondul unor criterii compatibile. Putem spune că la acest moment deontologia medicală şi etica managerială nu sunt nici divergente, nici convergente, ci aproximativ paralele, dar cu mult optimism, avem credinţă că se vor apropia.

Conducerea Spitalului clinic de urgenţă „Sf. Spiridon" Iaşi doreşte să se alinieze standardelor unui management medical modern, ţinând cont de istoricul, de sistemul pavilionar, precum şi de caracteristici specifice (prezenţa cadrelor didactice, a rezidenţilor).

BIBLIOGRAFIE

1. McCue MJ, Diana ML. Assessing the performane of freestanding hospitals. *J Healthc Manag* 2007 ; 52 (5) : 299-307.
2. Vittori G, Houghton A. Higher performance healing enviroments. *Health Estate* 2007 ; 61 (7) : 21-23.
3. Runy LA. Performance improvment. Which path is right for your hospital ? *Hosp Health* 2007 ; 81 (10) : 8-48.
4. Champagne F, Guisset AL, Veillard J, Trabut I. *The Performance Assessment Tool for Quality Improvement in Hospitals*. Universite de Montreal, 2005, 6.
5. *** Report on a WHO Workshop. *Measuring Hospital Performance to Improve the Quality of Care in Europe : A Need for Clarifying the Concepts and Defining the Main Dimensions*. Barcelona, Spain, 10-11 January 2003.
6. *** Health Evidence Network - Evidence for Decision Makers. *How Can Hospital Performance Be Measured and Monitored* ? World Health Organization, 2003, 6.
7. Harrison JP, Coppola MN. Is the quality of hospital care a function of leadership ? *Health Care Manag* 2007 ; 26 (3) : 263-272.
8. Khaliq AA, Walston SL, Thompson DM. Is chief executive officer turnover good for the hospital ? *Health Care Manag* 2007 ; 26 (4) : 341-346.
9. Coleman EA, Parry C, Chalmers SA, Chugh A, Mahoney E. The central role of performance measurement in improving the quality of transitional care. *Home Health Care Serv Q* 2007 ; 26 (4) : 93-104.
10. Minvielle E, Sicotte C, Champagne F, Contandriopoulos AP et col. Hospital performance : competing or shared values ? *Health Policy* 2007 [Epub ahead of print]
11. Lee KS, Chun KD, Lee JS. Reforming the hospital service structure to improve efficiency : urban hospital specialization. *Health Policy* 2007 [Epub ahead of print]

12. Scneider JE, Ohsfelt RL, Morrisey MA, Li P, Miller TR, Zelner BA. Effects of speciality hospitals on the financial performance of general hospitals, 1997-2004. *Inquiry* 2007 ; 44 (3) : 321-334.
13. http : //www.who.int
14. Martinez I, Garcia J, Viruette E, Fernandez J. Application parameters optimization to guarantee QoS in e-Health services. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006 ; 1 : 5222-5225.
15. Tu Yk, Gilthorpe MS. The most dangeros hospital or the most dangeros equation ? *BMC Health Serv Res* 2007 ; 7 (1) : 185 [Epub ahead of print]
16. Charland K. Pay forperformane comes to Medicare in 2009. *Health Financ Manag* 2007 ; 61 (9) : 60-64.

NOUTĂŢI

O NOUĂ METODĂ DE DETOXIFIERE SANGVINĂ BAZATĂ PE NANOTEHNOLOGIE ŞI SEPARARE MAGNETICĂ

Îndepărtarea toxinelor din sânge rămâne o provocare majoră în medicină, întrucât majoritatea toxinelor şi agenţilor patogeni sunt dificil de înlăturat. Metodele curente relevante din punct de vedere clinic includ hemodializa şi hemofiltrarea, plasmafereza, imunoabsorbţia extracorporală şi injectarea directă a chelatorilor şi anticorpilor. Deşi aceste tehnici au avut un impact major în tratamentul bolilor specifice, cum ar fi hemodializa pentru pacienţii cu insuficienţă renală, majoritatea expunerilor la agenţii patogeni, intoxicaţiile medicamentoase şi toxinele autoimune nu întotdeauna pot fi tratate sau îndepărtate în mod adecvat din corpul uman. A fost propusă o nouă metodă pentru îndepărtarea rapidă şi selectivă a unei largi varietăţi de toxine radioactive, chimice şi biologice din circulaţia sangvină, sistem bazat pe o tehnologie nanoscopică şi pe tehnica separării în gradient înalt de câmp magnetic (HGMS). În esenţă, tehnica constă în utilizarea unor purtători magnetici sub formă de nanosfere biocompatibile superparamagnetice, ce sunt activate cu receptori antitoxici cu ţintă specifică şi care, după o injectare intravenoasă, circulă liber în fluxul sangvin. Toxinele sangvine sunt captate de receptorii nanosferelor, generarea complexelor circulante nanosferă-toxină realizându-se într-un interval de timp specific fiecărei toxine. După un simplu acces arterial sau venos, sângele este ulterior circulat printr-un mic cateter într-un aparat portabil de separare magnetică HGMS. În acest aparat, complexele magnetice nanosferă-toxină sunt reţinute şi sângele detoxifiat este apoi reîntors în circulaţia sangvină (circulaţie extracorporală). Experimentele preliminare efectuate cu nanosfere activate pe bază de magnetită au arătat că la o singură trecere prin prototipul de separator HGMS eficienţa de reţinere a complexelor a fost peste 95%. Într-o eventuală aplicare în practica medicală, se consideră că această metodă este adecvată pentru utilizarea de urgenţă, la locul accidentului, în cazul pacienţilor expuşi în mod direct agenţilor patogeni, întrucât aparatul de separare magnetică nu utilizează o sursă de energie electrică, ci un câmp magnetic generat de magneţi permanenţi cu pământuri rare - de exemplu, Ne-Fe-B, iar nanosferele magnetice activate cu receptori antitoxici pot fi preparate şi stocate în diferite doze injectabile. De asemenea, această nouă metodă ar putea fi aplicată pentru tratarea unui număr mare de pacienţi din spitale victime, de exemplu, ale unui accident sau atac radioactiv. Nu este exclus ca noua metodă să deschidă noi posibilităţi în tratamentul împotriva agenţilor patogeni şi a intoxicaţiilor, prin utilizarea unor substanţe de legare a toxinelor deja realizate, însă despre care se consideră în prezent că nu pot fi folosite la oameni (Chen H, Kaminski M D, Liu X et al. A novel human detoxification system based on nanoscale bioengineering and magnetic separation techniques. *Med Hypotheses* 2007 ; 68 : 1071-1079).

Gh. Iacob

CONTRIBUŢII LA CUNOAŞTEREA PARTICULARITĂŢILOR CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENŢIALE ÎNTR-O ARIE GEOGRAFICĂ DIN MOLDOVA

Maria Emilia Oancă[1], Doina Azoicăi[2], Alina Manole[2], A. Ivan[2]
1 Cabinet Individual Medicină de Familie Bacău
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

CONTRIBUTIONS AT CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION KNOWLEDGE IN A GEOGRAPHICAL AREA FROM MOLDAVIA, ROMANIA (Abstract). Multi-factorial etiology of essential arterial hypertension (EAHT) can benefit of new data by studies which allow a better knowledge of risk factors and their involvement in the disease pathogenesis. Increase in the prevalence values of EAHT and, as a consequence, of its grave complications, represents the major objectives of prevention programmes. **Material and method**: Authors present a clinical epidemiological study on a sample of 932 patients, 441 men and 491 women, aged from 18 to over 65; 876 from urban area and 56 from rural. **Results**: Familial antecedents with risk for AHT were assessed: EAHT (36.7%), ischemic cardiopathy (13.3%), myocardial infarct (13.7%), stroke (15%), diabetes mellitus (13.2%), obesity (27.5%), and dyslipidemia (31.8%), as well as body mass index (BMI) - 34.9% overweight persons and 32.9% suffering from obesity; repartition on blood groups, behaviour type (A - 67.8%), sedentary lifestyle (35.8%), stress (extra-familial - 32.1%), active tobacco smoking (52.1%), excess coffee (>3 cup daily - 35.7%), alcohol (10.1%) and salt (31.0%) consumption. Paraclinical investigations included: blood pressure measurement, ECG, and echocardiography. Laboratory results showed hyperglycemia in 17.8% of cases, hypercholesterolemia - 70.0% (hypo-HDL - 54.3%, hyper-LDL - 63.0%), and hypertriglyceridemia in 70.7%. **Key words**: ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS

Bolile cardiovasculare (BCV), prin frecvenţa şi gravitatea lor, prin ponderea pe care o ocupă în cadrul morbidităţii, invalidităţii şi mortalităţii populaţiei în toate ţările dezvoltate şi în multe ţări în curs de dezvoltare, reprezintă una din cele mai importante probleme de sănătate populaţională în societatea contemporană (1,2,3).

Datele acumulate în urma a numeroase cercetări epidemiologice, clinice şi experimentale efectuate, în ultimele decenii, cu privire la BCV, arată că valorile morbidităţii şi mortalităţii prin aceste boli au crescut într-un mod îngrijorător, atingând proporţii impresionante. În prezent, letalitatea prin BCV la nivel mondial a depăşit jumătate din decesele de toate cauzele, reducând astfel durata de viaţă a omului cu 7-8 ani.

Noile studii epidemiologice, retroprospective, multidisciplinare, între care se încadrează şi cel efectuat de noi, pot aduce sugestii pentru eficientizarea programelor preventionale direcţionate spre HTAE (4,5, 6,7,8).

Reducerea valorilor de prevalenţă a HTAE şi a implicaţiilor acesteia în producerea in-

farctului miocardic şi a accidentelor vasculare cerebrale şi a altor complicaţii grave, sunt obiectivele majore ale programelor preventionale (9,10).

MATERIAL ŞI METODE

În studiul clinico-epidemiologic a fost inclus un lot de 932 pacienţi, 441 bărbaţi şi 491 femei, în vârstă de peste 18 ani, 876 din urban şi 56 din rural, dispensarizaţi la un cabinet de medicină de familie din municipiul Bacău. Pacienţii au fost diagnosticaţi cu HTAE la consultaţiile intercurente şi la cele de bilanţ anual. Screening-ul epidemiologic şi clinic a fost realizat prin interviu şi consult medical. Toate datele au fost incluse în fişa de anchetă epidemiologică, pentru studiul bolilor cardiovasculare, cu referire la consumul de tutun, alcool, sare, alimente bogate în colesterol, acizi graşi nesaturaţi, hidraţi de carbon, nivelul de activitate fizică, statusul economic, tipul comportamental, prezenţa stresului şi a altor boli cardiovasculare.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Structura lotului de pacienţi luaţi în studiu. Repartiţia pe sex a fost aproape egală (M / F: 47,31 / 58,68%). *Mediul de origine*: a predominat cel urban (88,73% / 11,26%), la fel şi *domiciliul actual* (93,99%). *Starea civilă*: numai 30,15% au fost persoane căsătorite. *Nivelul educaţional*: în 47,10% au fost persoane cu studii medii.

2. Structura pe grupuri de vârstă. Morbiditatea pentru grupurile de vârstă între 35 şi 64 ani a fost de 40,55%, la care se adaugă cei 31,65% pacienţi în vârstă de peste 65 ani. Deci, s-a observat, în mod evident, că HTAE are o pondere deosebită după vârsta de 35 ani, cu un salt evident, după 65 ani. Rezultă, astfel, că medicul de familie şi populaţia trebuie să îşi orienteze activităţile preventionale, diferenţiat, şi pe grupurile de vârstă (fig. 1).

3. Caracteristici socio-economice. Analiza *stării ocupaţionale* a evidenţiat că în proporţii aproximativ egale, s-au situat pensionarii (30,68%) şi angajaţii (29,18%). *Situaţia economică* a relevat că 51,82% dintre pacienţi îşi asigurau existenţa familiei din salariu şi / sau pensie, iar 31,65% nu aveau venituri proprii. Alte aspecte socio-economice: mărimea familiei sau integrarea socială au constituit parametri care au caracterizat lotul studiat.

4. Antecedentele eredocolaterale care au marcat starea de risc pentru creşterea valo-

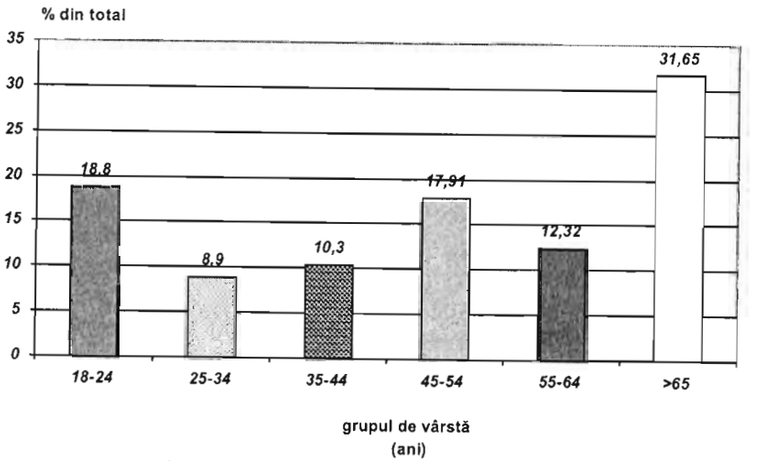


Fig. 1. Structura pe grupuri de vârstă a pacienţilor incluşi în studiul hipertensiunii arteriale esenţiale

TABELUL I

Situaţia pe grupuri de vârstă a antecedentelor eredocolaterale cardiovasculare evaluate pentru un lot de 932 de pacienţi incluşi în studiul hipertensiunii arteriale esenţiale

Grupul de vârstă (ani)	Antecedente eredocolaterale cardiovasculare							
	HTAE		CI		IMA		AVC	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
18-24	61	17,8	17	13,7	14	10,9	11	7,8
25-34	13	3,8	11	8,9	16	12,5	26	18,6
35-44	23	6,7	19	15,3	29	26,6	22	15,7
45-54	75	21,9	23	18,5	21	16,4	33	23,6
55-64	47	13,7	25	20,1	23	17,9	21	15,0
> 65	123	35,9	29	23,4	25	19,5	27	19,2
Total	**342**	**36,7**	**124**	**13,3**	**128**	**13,7**	**140**	**15,0**
Total general: HTAE + CI + IMA + AVC = 392 cazuri (42,1%)								

TABELUL II

Distribuţia pe grupuri de vârstă a unor antecedente eredocolaterale pentru un lot de 932 pacienţi incluşi în studiul hipertensiunii arteriale

Grupul de vârstă (ani)	Antecedente eredocolaterale					
	Diabetul zaharat		Obezitatea		Dislipidemiile	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
18-24	9	7,3	27	10,5	39	13,3
25-34	15	12,2	32	12,4	49	16,5
35-44	21	17,0	47	18,3	52	17,5
45-54	26	21,1	43	16,7	46	15,5
55-64	29	23,6	41	15,9	54	18,2
> 65	23	18,7	67	26,0	57	19,2
Total	**123**	**13,2**	**257**	**27,5**	**297**	**31,8**
Total general: DZ + obezitate + dislipidemii = 554 cazuri (59,4%)						

rilor TA la pacienţii luaţi în studiu, au inclus HTAE, CI, IMA şi AVC. Repartiţia pe grupuri de vârstă a indicat o dispersie foarte variată a diferitelor antecedente eredocolaterale pe cele şase grupuri de vârstă (tab. I).

Similare au fost datele privind antecedentele eredocolaterale de tipul: DZ, obezitatea şi dislipidemiile (tab. II).

5. Antecedentele patologice personale. Repartiţia pe grupuri de vârstă la cei 932 pacienţi, a antecedentelor patologice personale de tipul: HTAE, alte BCV, DZ, obezitatea şi dislipidemiile, a scos în evidenţă că, de asemenea, valorile cele mai ridicate ale prevalenţei s-au înregistrat la grupurile de vârstă de peste 65 ani.

Pentru celelalte grupuri de vârstă, toate tipurile de antecedente patologice personale au avut o dispersie variată, sugerând faptul că riscurile pentru HTAE şi complicaţiile sale se cumulează începând cu grupurile de vârstă incluzând, îndeosebi, pe cele ale tinerilor adulţi (tab. III).

6. Analiza prevalenţei unor parametri staturo-ponderali. Considerând a avea relaţie cu apariţia HTAE, a fost analizată, la cei 932 pacienţi luaţi în studiu, şi repartiţia pe grupuri de vârstă a indicatorilor asupra greutăţii corporale. Astfel că IMC < 25 kg/m^2 l-am considerat indicator pentru o stare normoponderală; IMC = 25 - 30 kg/m^2 supraponderală şi IMC > 30 kg/m^2 obezitate.

Repartiţia pe grupuri de vârstă, atât a stării de supraponderabilitate, cât şi a obezităţii, a evidenţiat o dispersie fără diferenţe statistic semnificative, cu o tendinţă de înregistrare a unor valori mai crescute

TABELUL III

Situaţia pe grupuri de vârstă a antecedentelor personale patologice evaluate pentru un lot de 932 de pacienţi incluşi în studiul hipertensiunii arteriale esenţiale

Grupul de vârstă (ani)	Antecedente personale patologice									
	HTAE		Alte BCV		DZ		Obezitate		Dislipidemii	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
18-24	176	18,9	44	5,8	21	7,7	37	11,1	41	9,7
25-34	83	8,9	102	13,4	37	13,6	29	8,7	35	8,3
35-44	96	10,3	108	14,2	23	8,4	39	11,7	39	9,2
45-54	167	17,9	119	15,7	41	15,0	52	15,6	67	15,8
55-64	115	12,3	141	18,6	63	23,1	69	20,7	82	19,4
> 65	295	31,6	231	30,4	87	31,9	107	32,1	159	37,6
Total	**932**	**100,0**	**759**	**81,4**	**272**	**29,2**	**333**	**35,7**	**423**	**45,4**

TABELUL IV

Distribuţia pe grupuri de vârstă a unor parametri staturo-ponderali, la un lot de 932 pacienţi incluşi în studiul hipertensiunii arteriale esenţiale

Grupul de vârstă (ani)	Parametri staturo-ponderali					
	Normoponderali (IMC < 25 kg/m^2)		Supraponderali (IMC = 25 kg/m^2)		Obezi (IMC > 25 kg/m^2)	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
18-24	71	23,7	62	19,0	43	14,0
25-34	25	8,3	19	5,8	39	12,7
35-44	30	10,0	25	7,7	41	13,3
45-54	37	12,3	73	22,4	57	18,5
55-64	26	8,7	38	11,6	51	16,6
> 65	110	36,8	109	33,4	76	24,7
Total	**299**	**32,1**	**326**	**34,9**	**307**	**32,9**

pentru grupurile de vârstă de peste 65 ani (tab. IV).

7. Repartiţia pe grupuri sangvine. Apreciind rezultatele indiferent de grupul de vârstă, ordinea prevalenţei pe grupurile sangvine a fost: A II (41,8%), 0 I (25,8%), B III (20,1%) şi AB IV (12,2%). Este posibil ca anumite grupuri sangvine în asociere cu alţi factori de risc să intervină, la un moment dat, şi să stimuleze instituirea HTAE.

8. Intervenţia favorizantă a tipului comportamental, tendinţei la sedentarism şi a stresului. Pentru lotul studiat de 932 pacienţi, tipul comportamental A s-a situat pe primul loc ca prevalenţă (67,8%), urmat de tendinţa la sedentarism (35,8%), stresul extrafamilial (32,1%) şi cel familial (20,5%).

9. Consumul de tutun, ca factor de risc recunoscut pentru implicarea sa în producerea HTAE, a fost prezent la toate grupurile de vârstă. În forma activă, consumul de tutun a fost înregistrat la 52,1% din întreg lotul studiat şi pasiv, la 47,97%.

10. Consumul de alcool, cafea şi preferinţele nutriţionale au fost luate în studiu pentru cei 932 pacienţi, constatându-se că, pe total, consumul de cafea (< 3 ceşti / zi) a fost înregistrat la 64,2% şi 35,7% cu un consum excesiv (> 3 ceşti / zi). Consumul crescut de alcool a fost evaluat la 10,1%, cel de sare alimentară la 31%, hiperglucidic la 16,6% şi hiperlipidic la 34,7%.

11. Evaluarea rezultatelor unor investigaţii paraclinice. Valorile *tensiunii arteriale* (TA) pentru cele patru categorii: uşoară, moderată, severă şi HTA sistolică, izolată, a arătat o dispersie variată, cu o tendinţă firească a creşterii valorilor prevalenţei la vârsta de peste 65 ani. *Rezultatele examinării ECG* au evidenţiat că pro-

porţii importante dintre pacienţii luaţi în studiu, prezentau modificări ale ECG (84,9%) dintre care, cu creşteri care merg de la 17,3% pentru 45-54 ani la 37,5% la peste 65 ani. *Rezultatele examenului echografic* au indicat modificări a căror prevalenţă a crescut cu vârsta, îndeosebi fiind semnificative după 55 ani şi, mai ales, după 65 ani. Astfel că un total de 77% din cei 932 pacienţi au prezentat variate modificări la examenul echografic.

Investigaţiile de laborator. Apreciind rezultatele globale pentru întregul lot de 932 pacienţi, s-a observat că 70% prezentau hipercolesterolemie cu creşteri ale LDLc (63%) şi scăderi ale HDLc (54,3%), iar hipertrigliceridemia a fost prezentă la 70,7%. Aceşti markeri biochimici au evidenţiat creşteri ale valorilor îndeosebi pentru colesterol şi trigliceride, la grupurile de vârstă de peste 55 ani, cu precădere peste 65 ani.

CONCLUZII

Etiologia multifactorială şi patogeneza complexă a HTAE poate beneficia de noi clarificări prin cercetările care permit o tot mai bună cunoaştere a factorilor de risc şi a felului în care aceştia se pot implica în patogeneza bolii.

Reducerea valorilor de prevalenţă a HTAE şi a implicaţiilor acesteia în producerea infarctului de miocard, a accidentelor vasculare cerebrale şi a altor complicaţii grave, sunt obiectivele majore ale programelor preventionale.

Antecedentele eredocolaterale cu risc pentru creşterea valorilor TA au fost reprezentate de: HTAE (36,7%), CI (13,3%), IMA (13,7%) şi AVC (15,0%), DZ (13,2%), obezitatea (27,5%) şi dislipidemiile (31,8%).

Au fost evaluaţi unii parametri staturo-ponderali (în raport de valorile IMC); repartiţia pe grupurile sangvine(0I, AII, BIII, ABIV); tipul comportamental, tendinţele la sedentarism, precum şi stresul, consumul de tutun, cafea, alcool şi sare alimentară.

Investigaţiile paraclinice au inclus: înregistrarea valorilor TA pe patru categorii (uşoară, moderată, severă şi sistolică izolată); rezultatele examinării ECG şi echografice, precum şi cele de laborator (glicemia, colesterolemia şi trigliceridemia).

BIBLIOGRAFIE

1. Azoicăi D. *Contribuţii la cunoaşterea epidemiologiei hipertensiunii arteriale esenţiale în unele grupuri populaţionale*. Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1994.
2. Chatelier G. Hypertension arterielle : les apports de l'épidemiologie. *Lettre Cardiol* 1992 ; 182 : 7-13.
3. Löwel H, Meisinger C, Heier M et al. Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies. *Dtsch Med Wochenschr* 2006 ; 131 (46) : 2586-2591.
4. Huerta Robles B. Risk factors for arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2001 ; 71 (suppl 1) : S208-210.
5. Appel LJ et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension : A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006 ; 47 (2) : 296-308.
6. Stoica O, Azoicăi D, Ungureanu G et al. Rolul factorilor genetici în determinismul hipertensiunii arteriale esenţiale (HTAE). *Rev Med Chir* 1992 ; 96 (3-4) : 319-323.
7. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor : prevention and treatment. *JAMA* 1996 ; 275 (20) : 1571-1576.
8. Ivan A, Azoicăi D, Costan A. The prevalence of arterial hypertension and some risk factors in urban and rural areas in North-Eastern Romania. *J Med Prev* 1998 ; 1 : 107-116.
9. Horan MI, Lenfant C. Epidemiology of blood pressure and predictors of hypertension. *Hypertension* 1990 ; 15 (suppl I) : 20-25.
10. Wolf JK, Tuomilehto J, Kuulasmaa K et al. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO ; MONICA Project. *J Hum Hypertens* 1997 ; 11 : 733-742.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

EVALUĂRI ASUPRA REZULTATELOR OBŢINUTE ÎN CERCETĂRILE EPIDEMIOLOGICE RETROPROSPECTIVE PRIVIND MORBIDITATEA PRIN HEPATITA VIRALĂ A ÎNTR-O ARIE GEOGRAFICĂ DIN NORD-ESTUL MOLDOVEI, ROMÂNIA, ÎN PERIOADA 1970-2006

Antoneta Maria Ilie[1], Alina Manole[2], M. Manole[3], Mihaela Trifan[2], A. Ivan[2]
1 Cabinet Individual Medicină de Familie Fălticeni
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Disciplina de Sănătate Publică şi Management

ASSESSMENTS OF RETROPROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH RESULTS REGARDING VIRAL HEPATITIS A MORBIDITY IN A GEOGRAPHICAL AREA FROM NORTH-EAST MOLDAVIA, ROMANIA, BETWEEN 1970-2006 (Abstract): Viral hepatitis A (VHA) maintains the first place among hepatites with various etiologies, by high levels of morbidity, affecting mainly children and teenagers age groups and, sometimes, with major risks in adults and when over- and co-infected with other hepatitis viruses. It also is involved in travellers' and nosocomial diseases. **Material and method**: The assessment of VHA morbidity data highlighted that VHA registered yearly values between 106.8 and 307.1‰ inhabitants, both at the national and Suceava County levels, during the period 1970-1995. **Results**: An important decline (24.8-47.8‰) was registered, between 1996 and 2006. In the Suceava County, after the epidemic peaks from '80-'90 decade, with morbidity of 379.1‰ in 1989 and 331.8‰ in 1990, inter-epidemic and epidemic periods with reduced amplitude were registered. In 2006, morbidity reached a low value of 15.0‰. **Conclusion**: Our study of "comparative epidemiology", on reported cases and those confirmed by hospitalisation, in the Suceava County, highlighted that the later proportion was under 50%, with an increase during 2005 (>90%). A significant decrease in multiannual trend of VHA morbidity registered for reported cases but not for those hospitalised. **Key words**: VIRAL HEPATITIS A, MORBIDITY, COMPARATIVE EPIDEMIOLOGY

Hepatita virală A (HVA) continuă să ocupe primul loc între hepatitele cu diferite etiologii virale, prin nivelurile ridicate ale morbidităţii, cu afectarea predominantă a grupurilor de vârstă ale copilăriei şi adolescenţei, cu riscuri uneori majore, când afectează adulţii sau produce supra sau co-infecţia cu alte virusuri hepatitice, determinând îmbolnăvirea voiajorilor şi infecţii nosocomiale (1,2,3,4,5).

Deşi HVA este cauzată de un virus cu transmitere predominant enterală, acesta s-a dovedit a fi capabil să se transmită şi prin sânge (în perioada de viremie) cu ocazia relaţiilor sexuale sau prin consum de droguri, practicat în condiţii neigienice (6,7,8).

Prevenţia generală a HVA întâmpină mari obstacole, fiind dependentă de nivelurile educaţionale şi de cooperarea populaţiei, iar în unele cazuri, de anumite comportamente ale unor grupuri cu risc major în diseminarea virusurilor care determină grupul hepatitelor virale cu transmitere predominant parenterală.

Lipsa imunizării naturale ca urmare a trecerii prin boală, în timpul copilăriei şi până la adultul tânăr, determină o deplasare a morbidităţii prin HVA spre vârsta adultă, concomitent şi cu o ridicare a incidenţei cazurilor severe şi prelungite de evoluţie.

Vaccinarea anti-HVA cu vaccinuri cu virus inactivat (Havrix, Vaqta, Avaxim, Expasal, Twinrix) este deosebit de protectivă şi cu largă utilizare în ţările unde maladia este sporadică şi pentru voiajorii spre zonele endemice (9,10,11,12).

MATERIAL ŞI METODE

În cercetările efectuate, s-au folosit informaţiile disponibile la serviciile Autorităţii de Sănătate Publică judeţene şi la Centrul de Calcul şi Statistică Medicală a MSP, pentru perioada 1970 - 2006. Culegerea, prelucrarea şi interpretare datelor epidemiologice şi clinice s-a realizat prin metode epidemiologice clasice, statistico-matematice şi cele computerizate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Evaluările retroprospective asupra morbidităţii prin hepatită virală A, comparativ la nivel naţional şi în judeţul Suceava pe o perioadă de 15 ani, au evidenţiat că HVA, atât la nivel naţional, cât şi în judeţul Suceava a înregistrat valori anuale, oscilând între 106,8 - 307,0‰ locuitori până în anul 1995, pentru ca în intervalul 1996-2002, morbiditatea să se reducă la valori mai mici de 100‰ (52,1 - 97,8‰), iar în perioada 2003-2006, acestea să nu depăşească 50‰ (24,8 - 47,8‰).

Comparativ cu nivelul naţional, HVA în judeţul Suceava a înregistrat valori de morbiditate mai crescute în majoritatea anilor luaţi în studiu, dar păstrând o tendinţă descrescătoare (fig. 1).

Scăderea nivelurilor morbidităţii la nivel naţional de-a lungul celor 27 de ani luaţi în studiu poate fi explicată prin modificările naturale survenite în evoluţia ci-

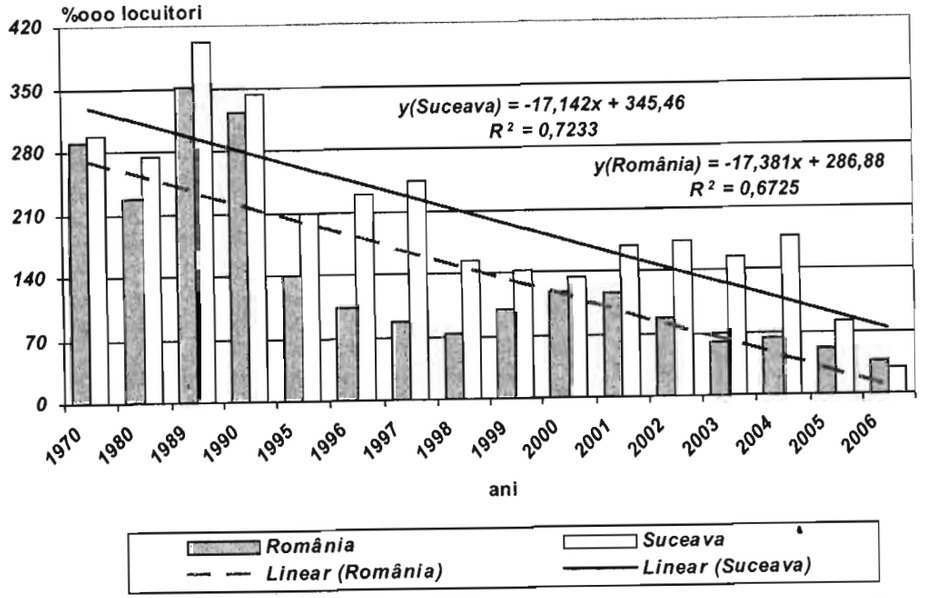


Fig. 1. Evoluţia morbidităţii prin hepatită virală A raportată, comparativ, la nivel naţional şi în judeţul Suceava, în perioada 1970-2006

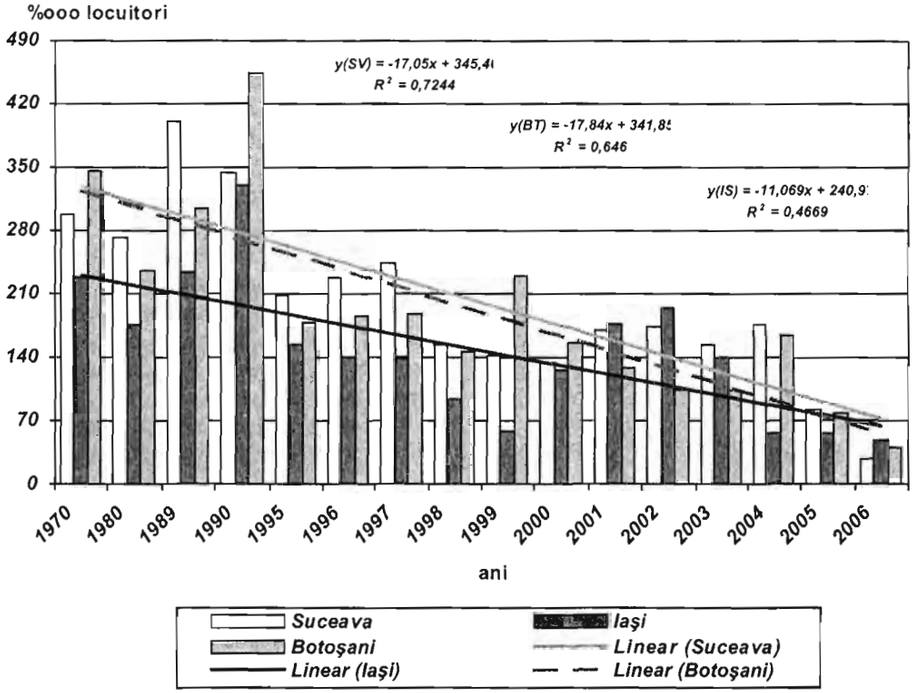


Fig. 2. Evoluţia morbidităţii prin hepatită virală A raportată comparativ în trei judeţe din Nord-Estul României, în perioada 1970-2006 (după: MSP - 2007)

clică, recunoscută, a procesului epidemiologic, ca şi sub presiunea intervenţiilor preventionale cu adresabilitate populaţională şi, în unele circumstanţe epidemiologice, prin vaccinoprevenţie.

2. Evaluări epidemiologice comparative ale evoluţiei morbidităţii prin hepatita virală A în trei judeţe din nord-estul României, în perioada 1970-2006. În cercetările epidemiologice efectuate, de tip „epidemiologie comparată", a fost inclusă evoluţia morbidităţii prin HVA în judeţele Suceava, Botoşani şi Iaşi.

S-a observat că, pentru întreaga perioadă, linia tendinţei morbidităţii a fost de cădere semnificativă de la valori anuale de peste 200 la mai mult de 400 cazuri la 100.000 de locuitori, în deceniile '70, '80, şi '90, până la mai puţin de 100 cazuri în anii 2005-2006.

Între cele trei judeţe nu au existat diferenţe anuale ale valorilor de morbiditate prin HVA, cu excepţia anilor 2001, 2002, 2003, când morbiditatea în judeţul Iaşi a depăşit pe cea a judeţelor Botoşani şi Suceava, pentru ca în restul perioadei aceasta să fie mai redusă faţă de cele două judeţe incluse în comparaţie (fig. 2).

3. Evaluări epidemiologice, retroprospective, comparative a cazurilor de hepatită virală A raportate şi cele confirmate prin spitalizare. În perioada 1989-2005, în judeţul Suceava a fost raportat un număr de cazuri (reprezentându-le, în general, pe cele cu manifestări clinice tipice) care a variat în raport cu anii epidemici sau interepidemici. Astfel, în anii epidemici 1989 şi 1990 s-au raportat 2640 şi, respectiv, 2327

TABELUL I

Evaluarea comparativă a cazurilor de hepatită virală A raportate şi cele confirmate prin spitalizare în judeţul Suceava în perioada 1989-2005 (după MSP şi ASP judeţean)

Anul	Nr. cazuri de hepatită virală A		
	Raportate (MSP)	Confirmate prin spitalizare	%
1989	2640	206	7,80
1990	2327	285	12,24
1995	577	207	35,87
1996	1370	410	29,92
1997	1514	445	29,39
1998	916	440	48,03
1999	843	403	47,80
2000	809	310	38,31
2001	1078	310	28,75
2002	1121	210	18,73
2003	1003	485	48,35
2004	1084	500	46,12
2005	473	430	98,39

cazuri; în 1996 şi 1997; 1370 şi 1514, iar în perioada 2001-2004, cu peste 1000, pentru ca, în anii interepidemici, numărul să oscileze în jurul a 500 - 900 cazuri.

Cazurile de HVA confirmate prin spitalizare au înregistrat, în general, valoare de sub 50%, excepţie întâlnindu-se în 2005, când proporţia a depăşit 90%. Astfel, s-au evidenţiat dificultăţile existente în depistarea şi diagnosticarea precoce a cazurilor atipice de HVA, care pot depăşi 2/3 din total (tab. I).

4. Unele evaluări epidemiologice, retro-prospective, privind evoluţia morbidităţii spitalizate anuale şi pe medii, în Judeţul Suceava. Pentru perioada 1981-2005, cazurile de HVA' spitalizate au evidenţiat o tendinţă la „urbanizare", dovedită prin faptul că, cu excepţia anului 1999, s-au înregistrat valori de 70-90% din total cazuri pe fiecare an.

Situaţia constatată, prin cercetările efectuate, se explică prin prezenţa a numeroase colectivităţi de preşcolari, şcolari şi adolescenţi, în centrele urbane ale judeţului Suceava, recunoscute a include grupuri cu risc major pentru HVA.

Totuşi, în perioada la care ne referim, au fost semnalate unele izbucniri epidemice în mediul rural, mai ales în şcolile elementare. Semnificative au fost cele din anul 1983, 1985, 1992, 1997, 1998 şi 2005. În toţi aceşti ani, morbiditatea spitalizată din rural a înregistrat valori de 20-30% din totalul cazurilor pentru anul respectiv.

Pentru întreaga perioadă de 25 de ani s-a observat lipsa unei scăderi a tendinţei de reducere a frecvenţei cazurilor de HVA spitalizate faţă de cea evidenţiată prin valorile morbidităţii raportate.

A rezultat că evaluările globale, pe perioade lungi de timp, ale morbidităţii, pot evidenţia mai sugestiv tendinţele evoluţiei procesului epidemiologic al HVA, cu posibilitate de evaluare a eficienţei măsurilor preventionale şi de realizare a unor prognoze.

CONCLUZII

Comparativ cu Judeţul Suceava, la nivel naţional, morbiditatea a înregistrat, în cei mai mulţi ani din cei 27 luaţi în studiu, un nivel mai redus, păstrând totuşi o tendinţă de scădere semnificativă.

În judeţul Suceava, după ascensiunile epidemice din deceniul '80-'90, cu valori de morbiditate de 379,1 $\%_{000}$ în 1989 şi 331,8 în 1990, s-au înregistrat perioade interepidemice şi epidemice de amploare tot mai scăzută, pentru ca în anul 2006, morbiditatea să ajungă la 15 cazuri $\%_{000}$ locuitori.

Evaluările de tipul „epidemiologiei comparate" ale evoluţiei morbidităţii prin HVA în judeţele Suceava, Botoşani şi Iaşi au scos în evidenţă atât tendinţa comună de scădere a valorilor morbidităţii în ultimul deceniu, dar şi faptul că, în majoritatea celor 37 de ani luaţi în studiu, în judeţul Iaşi, cu anumite caracteristici demografice şi ale asistenţei medico-sanitare, s-au înregistrat valori anuale mai reduse.

Studiul comparativ între numărul cazurilor raportate şi al celor confirmate prin spitalizare în judeţul Suceava a evidenţiat că proporţia celor din urmă a fost, în general, de sub 50%, cu o creştere evidentă în anul 2005 când aceasta a depăşit 90%.

În perioada 1981-2005, cazurile de HVA spitalizate au provenit în proporţie de 70-90% din mediul urban. Excepţie au făcut anii 1983, 1985, 1992, 1997, 1998 şi 2005 când morbiditatea spitalizată din rural a înregistrat valori de 20-30% din totalul cazurilor din anul respectiv.

Pentru perioada celor 25 de ani s-a observat absenţa unei tendinţe de scădere a numărului de cazuri de HVA spitalizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ivan A, Azoicăi D, Pisică-Donose G, Grigorescu R. Probleme actuale în epidemiologia şi prevenţia hepatitei virale A (HVA). *Rev Med Chir* 1993; 97 (4): 647-652.
2. Sabău M. Hepatita virală A. În: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi: Ed. Polirom, 2002, 262-269.
3. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18 (suppl. 2): S11-S14.
4. *** Hepatitis A virus seroprevalence in 1000 university students in Toronto. *CCDR* 2001; 27 (11): 93-96.
5. Steffen R. Hepatitis A travelers: The European experience. *J Inf Dis* 1995; 171 (suppl. 1): S24-S28.
6. Lemon SM. The natural history of hepatitis: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang* 1994; 67 (suppl 4): 19-23.
7. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP et al. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998; 38: 573-579.
8. Stewart T, Crofts N. An outbreak of hepatitis A among homosexual men in Melbourne. *Med J Aust* 1993; 158: 519-521.
9. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ et al. The diverse pattern of hepatitis A epidemiology in the United Stated - implication for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998; 178: 1579-1584.
10. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A vaccine. In: Plotkin, Orenstein editors. *Vaccines*. 3rd ed. WB Saunders Comp, 1999, 650-672.
11. Ivan A, Azoicăi D. Vaccinarea anti-hepatită virală A. In: *Vaccinologie*. Iaşi: Ed. Polirom, 1995, 123-126.
12. *** Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (AC1P). *MMWR* 1999; 48: 1-37 (RR-12).

MATERNAL DEATH AND ORPHANHOOD IN CLUJ COUNTY

Floarea Mocean[1], Doina Miere[2], Lorena Filip[2],L.L. Indrei[3]
University of Medicine and Pharmacy "I. Hatieganu" Cluj-Napoca
School of Medicine
1 Department of Public Health
School of Pharmacy
2 Department of Environmental Chemistry
University of Medicine and Pharmacy " Gr.T. Popa" Iasi
School of Denthal Medicine
3 Department of Hygiene and Nutrition

MATERNAL DEATH AND ORPHANHOOD IN CLUJ COUNTY (Abstract): The communist government that led Romania before the 1989 Revolution practiced a demographic policy which claimed to protect the family and encouraged women to have minimum five children. **Material and methods**: The complex implications of maternal death rate, as a negative demographic phenomenon, were investigated through a descriptive, observational retrospective study made in the Cluj County, Romania, between 1970 and 2004. The study covers all deceased mothers (n = 263 cases) recorded in Cluj County from 1970 to 2004. The data were collected from the primary evidence documents of the Obstetrics-Gynecology Clinics and were analyzed on socio-demographic variables, causes and consequences of death before and after 1990. **Results**: Up to 1989, the majority of maternal deaths were caused by abortion and its complications. After the changes in the demographic policy in 1990, this cause of maternal death decreased dramatically, the first cause now being obstetrical risk. The age group most affected by mother death was married women between 20-39 years old, coming from the country side and with a low level of education. These deaths left 520 children orphan. **Conclusions**: The death of these mothers generated a considerable number of orphans, who were likely to become socially dependent. Since orphans have equal rights to life and social integration with other children, the society should become actively engaged in their upbringing, supervision and special education. **Key words**: ORPHAN, MATERNAL DEATH, EDUCATIONAL LEVEL, ABORTION, OBSTETRICAL RISK

The government that led Romania before 1989 practiced a demographic policy which claimed to protect the family and encouraged women to have minimum five children (1). The flipside was that birth control and abortion were forbidden, unless practiced for medical reasons. However, many women found a way out of unwanted pregnancies through empirical abortions, sometimes paying the ultimate price for such underground operations. This resulted in the death of a great number of women during pregnancy, parturition or confinement complications. Maternal mortality is a negative demographic phenomenon, with multiple social implications, such as widowhood, orphanhood, family dyad destruction, orphan children abandonment, disturbance in the family's financial balance etc. (1,2). This phenomenon exercises a negative ascendancy over other demographic indicators such as general and specific mortality, birth rate, fertility and mean life length, life expectation on birth, infantile and 1-to-4-year-old mortality etc.

Worldwide, approximately 500,000 women die each year because of pregnancy, parturition or confinement complications. While the socio-economic developed countries experience only 5,000 of such deaths, the main causes of maternal mortality in undeveloped countries remain infection and hemorrhage (3,4).

This study was conducted in order to evaluate several aspects of maternal mortality in Cluj County, Romania, both before 1989, when the demographic policy was coercive, and after 1990, when birth control and abortion were legalized. Situated in Transylvania, in the Northern part of Romania, the Cluj County was selected as a case study due to the existence of a good reporting system at the university-level Obstetrics–Gynecology Clinics.

MATERIAL AND METHODS

The observational, descriptive and retrospective study covers all deceased mothers recorded in Cluj County from 1970 to 2004 (1). The data were collected on original research record cards including parameters from the primary evidence documents of the Obstetrics-Gynecology Clinics, centralized at the County Sanitary Department. The descriptive analysis compared cases recorded before and after 1990, on three groups of variables: socio-demographic variables (age, marital status, level of education, social environment), causes of death and characteristics of orphans left behind by the deceased mothers (including children at home). The data processing was performed by statistic-mathematical methods, in full conformity with the research methodology, using Microsoft Office Excel 2003 (5).

RESULTS

Consequences of maternal death

The most frequent causes for infant fostering outside their families are death of the parents, abandon and abuse. The death of the mother due to empirical abortion or due to obstetrical risk has generated a high rate of orphans until 1990 due to forbidding of abortion upon request. Our study shows that, in Cluj County between 1970 and 1989, a number of 231 young mothers died, leaving behind 433 orphans (table I). During the following 15 years (1990-2004), the number of orphans by maternal death decreased to 87. This means that, out of the total 520 orphans, 83.26% were recorded before 1989 and 16.74% after 1990.

The distribution of orphans by mother's age group shows that during the first study period, 60.30% of orphans belonged to mothers between 20 and 29 years of age: the 25-29 age group ranked first, followed by the 20-24 age group and the 30-34 age group. This pattern shifts rightwards during the second study period, when 74.71% of orphans belonged to mothers older than 30 years of age: the 35-39 age group ranked first, followed by the 30-34 age group and the 40-44 age group. Less than 5% of orphans were recorded in very young mothers

TABLE I
Distribution of orphans by mother's age group

Study period	Orphans	Deceased mothers by age groups							Total
		15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45+	
1970-1989	No.	15	108	153	59	48	39	11	433
	%	3.46	24.94	35.33	13.63	11.09	9.01	2.54	100
1990-2004	No.	4	6	12	22	26	17	0	87
	%	4.60	6.90	13.79	25.29	29.89	19.54	0.00	100
Total	No.	19	114	165	81	74	56	11	520
	%	3.65	21.92	31.73	15.58	14.23	10.77	2.12	100

TABLE II
Distribution of maternal death cases by age group

Study period		Age groups							Total
		15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45+	
1970-1989	No.	17	57	68	34	42	10	3	231
	%	7.36	24.68	29.44	14.72	18.18	4.33	1.30	100
1990-2004	No.	1	2	5	8	10	6	0	32
	%	3.13	6.25	15.63	25.00	31.25	18.75	0.00	100
Total	No.	18	59	73	42	52	16	3	263
	%	6.84	22.43	27.76	15.97	19.77	6.08	1.14	100

TABLE III
Distribution of maternal death cases by marital status

Study period		Marital status				Total
		married	single	divorced	widow	
1970-1989	No	193	32	4	2	231
	%	83.55	13.85	1.73	0.87	100.00
1990-2004	No	25	4	2	1	32
	%	78.13	12.50	6.25	3.13	100.00
Total	No	218	36	6	3	263
	%	82.89	13.69	2.28	1.14	100.00

(15-19 year olds) in both periods.

Socio-demographic characteristics

The observational, descriptive, retrospective study of maternal death rate recorded during a 35-year-long period (1970-2004) in Cluj County, Romania was conducted on a total population of 263 cases, which covers all cases of maternal death that were recorded during this period.

Before 1989, 61% of the deceases occurred in mothers under 30 years of age (table II); the most affected age group was that of mothers of 25-29 years old (29.44%), followed by those of 20-24 (24.68%) and 35-39 (18.18%) years old. This pattern changed after 1989, with older mothers being more affected than younger ones: 75% of cases were 30 years old or older. During this study period, the most affected age group was that of women between 35-39 years of age (31.25%), followed by the age group 30-34 year olds (25.00%) and 40-44 year olds (18.75%).

Both for cases recorded between 1970-1989 and for those recorded between 1990-2004, the large majority of women were married; smaller percentages of cases were represented by single, divorced and widowed women (table III). Noticeably, the proportion of unmarried mothers (single, divorced or widows) increased from the first to the second study period by 33% (from 16.45% to 21.88%).

The mothers' low level of education, associated with poor health instruction and a poor socio-economic situation are mentioned in the literature as risk factors for infantile and maternal mortality (1).

Our analysis compared the distribution of cases by education and social environment before and after 1990 (table IV).

After 1990 the overall pattern of distribution of maternal deaths by education level shows that, although cases with lower levels of education remain the majority, the gap between primary school graduates and graduates of higher training decreases.

This change is consistent in both urban and rural areas, although the former presents a more balanced distribution on cases by level of education. Overall, 62.50% of cases came from the urban environment.

TABLE IV
Distribution of maternal death cases by education and social environment

Period	Social environment		Level of education			Total
			Primary school	High school	Academic studies	
1970-1989	Urban	no.	92	42	11	145
		%	63.45	28.97	7.59	100.00
	Rural	no.	80	6	0	86
		%	93.02	6.98	0.00	100.00
	Total	no.	172	48	11	231
		%	74.46	20.78	4.76	100.00
1990-2004	Urban	no.	9	8	3	20
		%	45.00	40.00	15.00	100.00
	Rural	no.	9	2	1	12
		%	75.00	16.67	8.33	100.00
	Total	no.	18	10	4	32
		%	56.25	31.25	12.50	100.00

Between 1970 and 1990, the majority of cases were primary school graduates, followed by high school and academic graduates (table IV). This pattern of distribution roughly overlapped the one displayed by the cases living in urban areas; in rural areas, however, no cases had had academic training and only a very small percentage had attended high school courses. Overall, 62.77% of cases came from the urban environment.

Causes of maternal death

Between 1970 and 1989, the abortion and its complications generated the most numerous maternal deaths (66.23% compared to 33.77% due to obstetrical risk) (table V). The medical records showed that the major direct causes for premature loss of women between 15 and 49 years of age were blood poisoning, hemorrhages, embolism and pre-labor dysfunction during pregnancy (data not shown).

In the years following 1990, the pattern of maternal death causes changed dramatically, with deaths by obstetrical risk ranking first by far (71.88%).

The unreasonable demographic policy practiced in Romania until 1989 resulted in the death of a great number of women, due to pregnancy, parturition and confinement complications.

DISCUSSIONS

Our study compared the results in maternal death before and after a major political change: the fall of a communist regime. This dramatic event brought about many other transformations: changes in the demographic policy, liberalization of birth control and abortion, improvement of healthcare and social services, changes in

TABLE V
Distribution of cases by cause of maternal death

Study period		Cause of maternal death		Total
		Abortion	Obstetrical risk	
1970-1989	no.	153	78	231
	%	66.23	33.77	100.00
1990-2004	no.	9	23	32
	%	28.13	71.88	100.00
Total	no.	162	101	263
	%	61.60	38.40	100.00

mentality etc. Regardless of the underlying causes, maternal mortality had multiple social implications: widowhood, orphanhood, family dyad destruction, orphan children abandonment, disturbance in the family's financial balance. The mother-child relationship is usually a deep one, beneficial for both parts and for the entire family. The loss of the mother creates major problems for the child's development, in addition to the familial, social, communitarian and economic aspects. Such problems are even more dramatic when the child loses his or her mother at a younger age.

The results of the study show that abortions conducted in Cluj County during a period of 20 years when birth control and abortion were forbidden killed 231 young mothers-to-be. Over 60% of the deaths occurred in mothers younger than 30 years of age; this type of maternal mortality affecting mostly younger women, with high fertility, had negative consequences on the population's reproduction rate, with changes in the age and sex structures of the population.

By contrast, maternal deaths that occurred after 1990 were caused mainly by obstetrical risk in women older than 30 years of age, which is consistent with the general medical evidence of risk in older mothers. The decrease in abortion-related deaths could be caused by a decrease in unwanted pregnancies due to health promotion, health education, birth control, as well as by a genuine decrease in the number of empiric abortions and improvement in addressability to and quality of the health services offered to the female population.

Regardless of the studied period, most cases had low levels of education: 74.46% (between 1970-1989) and 50.25% (between 1990-2004); all these women were no more than primary school graduates. This confirms the fact that low (health) education of mothers represents a risk factor for maternal mortality.

Interestingly, in both studied periods, more women from urban environment died under pregnancy-related conditions (about 63% of cases). One hypothesis could be that more women became pregnant due to a different lifestyle in urban areas than in rural areas. In a country with great urban-rural inequalities, it is plausible that women in rural areas are brought up within the spirit of tradition, which keeps the number of out-of-wedlock pregnancies limited. However, in our study most women were married, regardless of the urban or rural environment, so an alternative hypothesis must be sought. Another way to look at this result is that urban areas offer more services; this would explain why more abortions and consecutive deaths were possible before 1989, but fails to explain the predominance of the phenomena after 1990, when services should have improved. And finally, it is plausible that more cases of maternal death in urban areas were recognized and reported as such, which would mean that our data represent only "the tip of the iceberg". In the end, it may be that all these hypothesis put together explain the true background of our results.

Indirectly, our results also show a change in the social life and mentality before and after 1989: the proportion of unmarried maternal deaths increased by one third from the first to the second study period, which can translate an increase in pregnancies in unmarried women. In the years prior to 1989, a single mother was frown upon, which might explain the relatively larger number of abortions in this category. However, this mentality changed after 1990, which can explain the suspected increase in pregnancies in this category. Regardless of the underlying explanation, one thing remains certain: for the orphans left behind, the loss of the only-parent represents a factor of undoubted impact on their well-being

and on the emotional and physical development.

The mother-child relationship is usually a deep one, beneficial for both parts and for the entire family. The loss of a mother creates major problems for the child development, in addition to the familial, social, communitarian and economic aspects. Such problems are even more dramatic when the child loses the mother at a younger age. This is the case for most of the orphans left behind by mothers deceased before 1989. These were young women below 30 years of age, who were more likely to have already given birth to one or more babies at home. After 1990, most orphans came from mothers 30 years old or older, and they were probably older children or teenagers.

These findings have implications on the social policies needed for child protection inside the family and in state-owned institutions. Before 1989, the social policy encouraged the institutionalization of orphans, especially when they belonged to larger families. The conditions of care in orphanages were seldom proper for the personal and professional development of their inhabitants, and pictures from these locations shocked the world after the 1989 Revolution. The 1997 reform in the field of child protection (6,7) introduced new strategies to increase the quality of life for younger children, taking them out of the improper environment of institutions and into the care of foster families. Older children and teenagers were also targeted, through adapted programs of professional development and social re-insertion, thus allowing for both individuals and society to recover from the drama of maternal death.

CONCLUSIONS

Before 1989, maternal death occurred most frequently in married women below 30 years of age, with a low level of education, residing in urban areas. The most common causes of death were abortion and its complications. After 1990, the affected women were most frequently over 30 years of age, all other variables being constant; the most common cause of death was increased obstetrical risk. Overall, the 263 cases of maternal death left 520 children orphan, of which about 83% before 1989 and about 17% after 1990. The orphan children left behind are possibly subject to becoming socially dependent. These children have equal rights with all other individuals, including the right to social integration. The civil society and responsible authorities should become actively engaged in bringing them up and providing them with adequate education and professional and personal development opportunities.

REFERENCES

1. Enachescu D. *Public Health and Management*. Bucureşti: Ed. ALL, 2002.
2. Coroi V. *Medicină socială*. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1980.
3. ***OMS: *Role de l'OMS dans la planification familiale*, 2004.
4. ***OMS: *Health in Europe – 1996-2004*. Reports on the Third Evaluation of Progress towards Health for all in the European Region of WHO (1996-2004).
5. Mureşan P. *Manual of Mathematical Methods of Health State Analysis*. Bucureşti: Ed. Medicală, 2003.
6. ***Law no. 87/1998 for the approval of OUG no. 25/1997 regarding adoptions. Romanian Legislation.
7. ***OUG No. 26/1197 regarding vulnerable child protection. Romanian Legislation.

EVALUAREA IMPACTULUI MEDIULUI PSIHO-SOCIAL ASUPRA DEZVOLTĂRII FIZICE ŞI NEUROPSIHICE A COPIILOR ANTEPREŞCOLARI

F.D. Petrariu[1], Viorica Gavăt[1], Magda Elena Amarandei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Igienă-Sănătatea Mediului
2 Institutul Naţional de Statistică

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF PSYCHO-SOCIAL ENVIRONMENT ON TODDLERS' PHYSICAL AND NEUROPSYCHIC DEVELOPMENT (Abstract): Psycho-social environment is influencing directly toddler's development, with a major impact in the first three years of life. Family is the first social environment for the infant, and later for toddler, and depending to the quality of this relation will evolve the adult. **Objective**: To assess the impact of psycho-social environment on the toddler's development. **Material and method**: We have analyzed by using a questionnaire a number of 200 families, in order to assess their level of environmental risk and to correlate it with the toddlers' development. **Results and discussions**: The highest risk scores were obtained by families who sent the toddler in a foster home, followed by the families who use a day care center, and at last by the families where toddler remains in the family's home till he is 3 years old. 51.66% of the toddlers who goes in a day care center and 85% of the toddlers who are sent to foster home are exposed to a relative risk lower by 2.7 times to be retarded compared to the situation of remaining in the natural home. On the other hand, in family environment with a mild risk there are significant more disharmonic children than in the families with a lower risk score ($p=0.0452$).The toddler's chances to evolve, by physical perspective, negatively in institutional environment are significantly higher if he comes from a family with mild risk score than in a family with a lower risk score ($p=0.0157$). **Conclusions**: In every life environment where lives a toddler, confronted with specific problems, should take immediate action the general practitioner, the child development specialist and the environmental health expert, in a coordinate manner, to identify and correct all the aspects who may disturb the normal evolution of the toddler's growth and development. **Key words**: IMPACT, ENVIRONMENT TODDLER, PHYSICAL, NEUROPSYCHIC, DEVELOPMENT

Mediul psiho-social în care creşte şi se dezvoltă copilul este condiţionat direct de către adulţii responsabili de îngrijirea acestuia. Primii trei ani de viaţă sunt esenţiali pentru dezvoltarea ulterioară a copilului, deoarece de calitatea relaţiilor stabilite în acest interval de timp, depind toate condiţionările ulterioare ale individului (1,2).

Familia este primul mediu social cu care vine copilul în contact. Calitatea acestui contact, mediat sau intermediat de diferiţi factori, este dependentă de gradul de implicare a adulţilor. Persoanele adulte reprezintă cea mai importantă componentă a unui mediu stimulativ pentru copilul antepreşcolar (1,2,3,4).

Familia nucleară în prezent este compusă din tată, mamă şi unul sau cel mult doi copii, această diminuare semnificativă fiind generată de costurile economico-sociale ridicate, de criza spaţiilor de locuit, de insecuritatea socială şi, nu în ultimul rând de şomajul de pe piaţa forţei de muncă (5,6,7).

Statusul socio-economic al unui individ influenţează considerabil speranţa de viaţă a copilului său la naştere şi starea lui de sănătate. Sărăcia, ca fenomen social, are o dimensiune mai mare în ţările cu o economie aflată în tranziţie şi în care procesul de reformă are conotaţii economice, dar mai ales sociale (8,9,10).

OBIECTIVE

În acest studiu ne-am propus să evaluăm comparativ calitatea unor medii psiho-sociale (familia organizată, centrul de zi, creşa de cartier), respectiv posibilele relaţii de tip „cauză-efect" dintre caracteristicile acestora şi dezvoltarea copiilor antepreşcolari.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul derulat între anii 2005-2006, a analizat mediul psiho-social în care trăiesc 200 de copii antepreşcolari, 100 provenind din familii organizate, 60 de copii care au frecventat o creşă săptămânală şi 40 de copii asistaţi într-un centru de zi.

În evaluarea calităţii mediului de viaţă am aplicat un chestionar confidenţial, în care am urmărit nivelul studiilor persoanelor adulte cu care vin în contact copiii, nivelul câştigului lunar, respectiv al venitului pe membru de familie, durata timpului petrecut cu copilul de către fiecare părinte în parte, respectiv de personalul instituţiilor unde copiii îşi petrec cea mai mare a timpului. De asemenea, s-au cules date referitoare la statusul marital al părinţilor (căsătoriţi, celibatari, divorţaţi, uniune consensuală), la condiţiile de locuit (foarte bune, bune sau inadecvate în funcţie de numărul camerelor şi al membrilor familiei). Datele obţinute au fost prelucrate statistic folosind testul *t-Student* şi coeficientul de corelaţie *Pearson*, analiza fiind făcută cu programul *EpiInfo 3.3*.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Între cele trei medii de viaţă există diferenţe înalt semnificative în ceea ce priveşte nivelul venitului la fiecare părinte în parte şi la venitul mediu pe membru al familiei.

Din graficul următor (fig. 1) se remarcă deplasarea spre stânga (din zona de vulnerabilitate economică spre cea de sărăcie extremă) a procentului cel mai mare, din

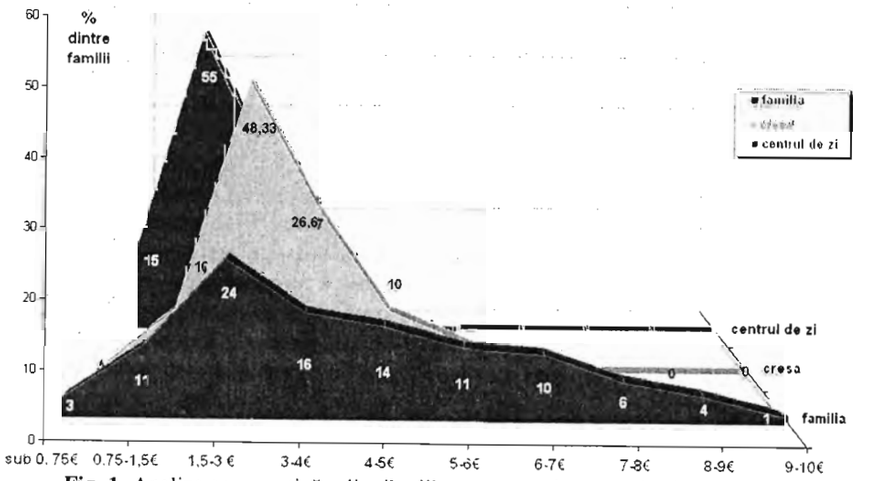


Fig. 1. Analiza comparativă a distribuţiilor procentuale ale veniturilor zilnice, în cele trei medii de viaţă

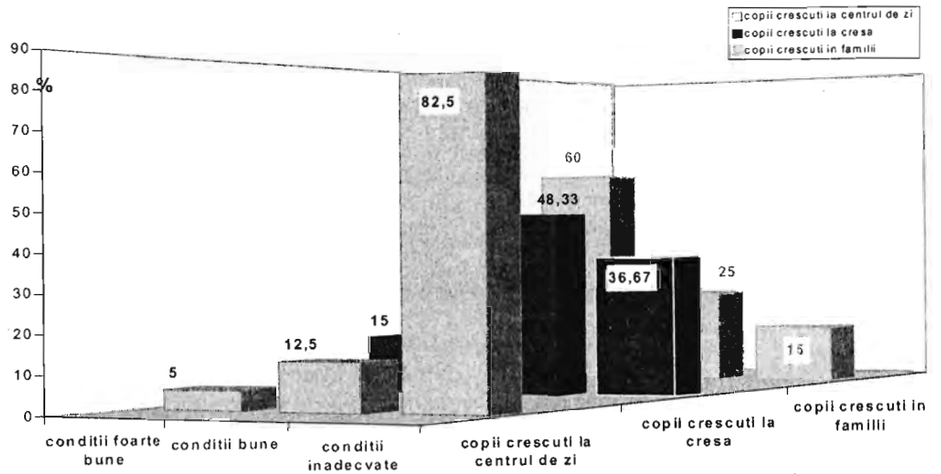


Fig. 2. Distribuţia procentuală a tipurilor de locuinţe în cele trei medii analizate

fiecare lot analizat.

Cele mai mari diferenţe sunt între familiile care optează pentru temporizarea intrării într-o instituţie a copilului până după vârsta de 3 ani şi familiile care au copiii asistaţi într-un centru de zi pentru venitul mediu pe membru al familiei ($t=11,029$, $GL=138$, $p<0,00001$). De asemenea, sunt diferenţe înalt semnificative statistic între veniturile medii pe membru al familiei între familiile care optează pentru temporizarea intrării într-o instituţie a copilului până după vârsta de 3 ani şi familiile care duc copiii la creşă ($t=4,061$, $GL=158$, $p=0,00007$).

Familia nucleară clasică este întâlnită în primul mediu în 95% dintre cazuri, în cel de al doilea procentul scade la 88,34%, respectiv la 62,5% în mediul cel mai defavorizat.

În familiile cu venituri peste medie predomină condiţiile foarte bune şi bune de viaţă (85%), în cele cu venituri submedii procentul cumulat scade la 63,33%, fiind doar de 17,5% în familiile sărace (fig. 2).

Fiecare mediu incumbă un anumit nivel de risc care poate fi cuantificat prin aplicarea unei grile ce asociază prezenţa factorului cu gravitatea acestuia.

Un astfel de test pentru *screening* ia în calcul următorii factori de risc: condiţiile de locuit, nivelul de trai, nivelul educaţiei mamei, tatălui, omogenitatea familiei, absenţa unui părinte, numărul de copii din familia respectivă şi accesul la serviciile medicale (tab. I).

Scor minim: 0 Scor maxim: 16

Nivelurile de risc corespunzătoare sunt următoarele:

- risc minor: 0-7 puncte;
- risc moderat: 8-11 puncte;
- risc major: 12-16 puncte.

Prin aplicarea acestui test la cele trei medii familiale şi mediului instituţional am obţinut următoarele rezultate (tab. II).

Din aplicarea aceleiaşi grile mediului instituţional (creşă şi centrul de zi) rezultă că acesta are un risc integrat egal cu 7 (la limita dintre riscul minor şi cel moderat).

Rezultatele testării semnificaţiei statistice în urma aplicării testului *t-Student* arată că există diferenţe înalt semnificative între mediile riscurilor la care sunt expuse familiile care cresc copiii acasă şi cele care apelează la un centru de zi ($t=7,327$, $GL=138$, $p<0,00001$), între familiile care cresc copiii acasă şi cele care apelează la o creşă ($t=4,462$, $GL=158$, $p<0,00001$), respective între familiile care duc copiii la

TABELUL I

Evaluarea riscului derivat din mediul de viaţă

ÎNTREBĂRI	0 puncte	1 punct	2 puncte
Care sunt condiţiile de locuit?	numărul membrilor familiei este egal cu numărul camerelor	numărul membrilor familiei este egal cu nr. camerelor - 1	numărul membrilor familiei este egal cu nr. camerelor x 2
Care este nivelul de trai individual?	Peste 3 euro/zi	Între 1,5-3 euro/zi	Sub 1,5 euro/zi
Ce studii a absolvit mama?	universitare sau postuniversitare	liceale	gimnaziale sau şcoala profesională
Ce studii a absolvit tata?	universitare sau postuniversitare	liceale	gimnaziale sau şcoala profesională
Cât este de omogenă familia?	ambii părinţi au acelaşi nivel de studii	tatăl are un nivel mai mare de studii	mama are un nivel mai mare de studii
Lipseşte un părinte?	Nu	-	Da
Câţi copii sunt în familie?	un singur copil	2 copii	cel puţin 3 copii
Copilul are acces la serviciile medicale?	Da	Da, cu dificultate	Nu

TABELUL II

Analiza comparativă a riscului integrat în mediile familiale studiate

NIVELUL RISCULUI	În familiile care ţin copii acasă	În familiile care duc copii la creşă	În familiile care duc copii la centrul de zi
MINIM	0	0	4
MAXIM	10	13	13
MEDIA	4,23	6,78	9,10
MEDIANA	4	8	9
DS (σ)	3,60	3,44	3,54
MODUL	0	8	10
Intervalul de variaţie a mediei pentru I.C. 95%	3,53-4,93	5,91-7,65	8,00-10,20

creşă şi cele care au copiii asistaţi într-un centru de zi ($t=3,249$, $GL=98$, $p=0,00158$).

În familiile care recurg la serviciile unui centru de zi, copiii sunt expuşi unui risc derivat din mediu semnificativ mai mare decât riscul cu care se confruntă copiii din familiile care cresc copiii acasă sau din familiile care duc copiii la creşă. Există diferenţe semnificative şi între categoriile de familii defavorizate, dar la un prag de semnificaţie inferior primelor două situaţii.

Practic, pentru cele trei grupuri de antepreşcolari mediul instituţional poate fi o alternativă mai bună, identică sau mai nefavorabilă decât mediul familial.

Dintre familiile care nu sunt de acord cu instituţionalizarea copilului, 69% asigură un mediu cu un nivel de risc inferior celui instituţional, în 6% dintre cazuri riscul integrat este acelaşi în valoare absolută (7), iar în 25% dintre situaţii mediul familial este inferior calitativ celui din instituţii (fig. 3).

Familiile care recurg la soluţia creşei pentru copilul lor în 43,34% dintre cazuri asigură un mediu mai favorabil creşterii şi dezvoltării, în 5% dintre cazuri riscul derivat din mediu este identic cu cel din mediul instituţional, respectiv în 51,66% dintre cazuri instituţionalizarea este soluţia mai bună pentru copil.

Familiile analizate din cea de a treia categorie reuşesc doar în 7,5% dintre ca-

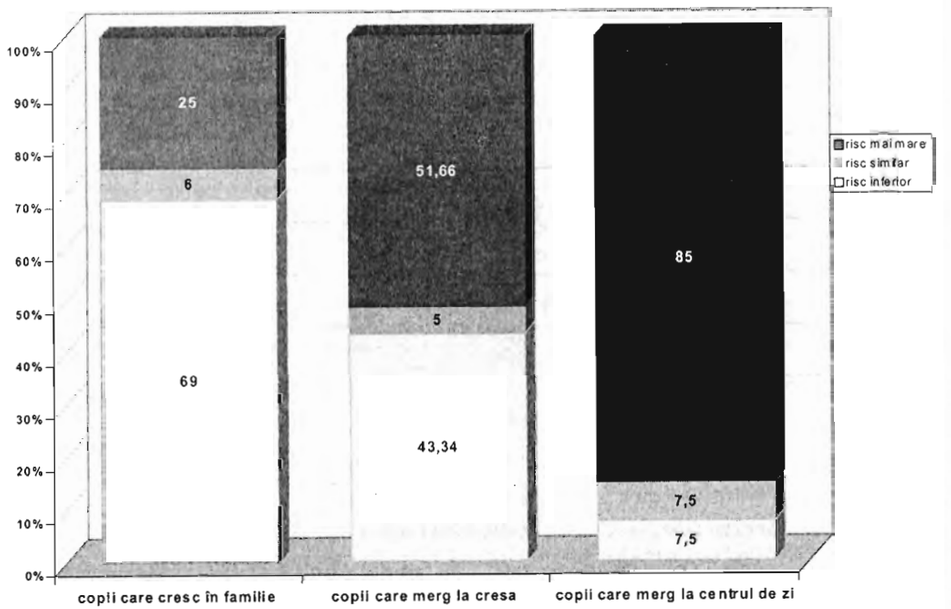


Fig. 3. Analiza riscurilor derivate din mediu în cele trei medii familiale comparativ cu mediul instituţional

zuri să genereze un mediu mai propice dezvoltării decât în instituţii, în alte 7,5% dintre cazuri situaţia este aceeaşi ca în instituţii, iar în 85% dintre cazuri condiţiile sunt evident inferioare celor din instituţii.

Se observă că, în timp ce procentele situaţiilor cu risc inferior celui din mediul instituţional scad de la un grup de familii la altul, procentele situaţiilor cu risc crescut pentru dezvoltarea copilului cresc, până la inversare.

Copiii care cresc în cadrul familiei sunt expuşi în principal unui risc minor sau moderat, evoluţia lor neuropsihică fiind marcată de această expunere. Astfel, dintre cei 100 de copiii 75 sunt expuşi unui risc minor, respectiv 25 se confruntă cu un risc de nivel mediu. Din cei 75, 65 (86,67%) evoluează în sens pozitiv din punct de vedere neuropsihic şi doar 10 (13,33%) înregistrează un regres. Din cei 25 de copii expuşi unui risc de nivel mediu, 16 (64%) evoluează în sens pozitiv, respectiv 9 (36%) înregistrează un retard.

Între copiii din familie expuşi unui risc mediu şi cei expuşi unui risc minor există diferenţe semnificative statistic ($p=0,0128$, $\chi^2=6,196$, RR=2,70 şi IC 95%=1,240-5,881).

Rezultă că 51,66% dintre copiii care merg la creşă şi 85% dintre copiii care sunt asistaţi într-un centru de zi sunt expuşi unui risc relativ de 2,70 ori mai mic de a involua din punct de vedere neuropsihic, decât dacă ar fi rămas în familie.

Dintre copiii care sunt asistaţi în centrul de zi (40), 34 (85%) vin dintr-un mediu cu un nivel de risc superior instituţiei (scor de risc cuprins între 8 şi 12). Dintre aceştia, 19 (55,89%) au înregistrat din punct de vedere neuropsihic progrese, respectiv 15 (44,11%) au evoluat în sens negativ.

Dintre cei 60 de copii care merg la creşa săptămânală pentru 3 (5%) mediul instituţional le este indiferent, pentru 26 de cazuri (43,34%) acasă au condiţii mai bune, iar pentru 31 (51,66%) în creşă au un mediu

mai propice dezvoltării decât acasă. Dintre cei care vin dintr-un mediu cu un scor de risc sub cel al instituţiei (7) proporţia celor care fac progrese şi a celor care rămân în urmă este egală. Dintre ceilalţi 31, 17 (54,84%) evoluează neuropsihic, respectiv 14 (45,16%) involuează.

Între cele două instituţii nu există diferenţe semnificative privind evoluţia neuropsihică a copiilor instituţionalizaţi.

Se observă un procent mai mare de copii care evoluează pozitiv, deoarece vin în contact cu un mediu mai favorabil dezvoltării neuropsihice decât cel familial.

Din punct de vedere al dezvoltării fizice armonioase sau dizarmonice pot fi identificate patru situaţii: copilul rămâne armonios dezvoltat sau devine dizarmonic, respectiv este dizarmonic şi rămâne ca atare, sau evoluează pozitiv, devenind armonios.

Dacă suprapunem peste aceste 4 situaţii posibile (două având o conotaţie pozitivă şi două, una negativă) grila de risc anterior prezentată, rezultă următoarele aspecte.

- în mediul familial, dintre cei 25 de copii expuşi unui mediu cu risc moderat 14 au avut o evoluţie negativă şi 11 au evoluat pozitiv. Dintre ceilalţi 75 de copii, care trăiesc într-un mediu cu risc minor, 25 au evoluat în sens negativ şi 50 în sens pozitiv. Din analiza statistică a datelor de mai sus rezultă că în mediul cu familial cu risc moderat sunt semnificativ mai mulţi copiii dizarmonici (evoluţie negativă) decât în mediul cu risc minor ($p=0,0452$, $\chi^2=4,008$, RR=1,68 şi IC 95%=1,047 - 2,694).
- în mediul instituţional, dintre cei 29 de copii expuşi unui nivel de risc egal cu 7, 10 au avut o evoluţie negativă şi 19 au evoluat pozitiv. Dintre ceilalţi 65 de copii, care vin dintr-un mediu cu risc moderat, 40 au evoluat în sens negativ şi 25 în sens pozitiv. Din analiza statistică a datelor de mai sus rezultă că şansele unui copil de a evolua negativ în mediul instituţional sunt de semnificativ mai mari dacă vine dintr-un mediu cu risc moderat decât dacă vine dintr-un mediu cu risc minor ($p=0,0157$, $\chi^2=5,833$, RR=1,785 şi IC 95% = 1,043 - 3,054).

Din toate aceste date rezultă posibile modele statistice pentru mediul psiho-social în care creşte şi se dezvoltă un copil antepreşcolar din mediul urban actual:

- mediul familial organizat, în care părinţii sunt căsătoriţi, au acelaşi nivel de studii (superioare) şi de venituri (peste medie), care au un singur copil şi o locuinţă cu un număr de camere cel puţin egal cu cel al membrilor familiei şi care pot apela la o terţă persoană pentru îngrijirea copilului;
- mediul familial în care părinţii sunt căsătoriţi au acelaşi nivel de studii (medii), tatăl câştigă mai mult decât mama (cumulând un venit care îi plasează în zona de vulnerabilitate economică), au condiţii bune de locuit, dar care din motive de program şi în lipsa unui suport exterior, apelează la serviciile unei creşe săptămânale;
- mediul familial în care părinţii sunt căsătoriţi sau trăiesc în uniune consensuală, au o educaţie de maximum 10 clase, veniturile tatălui sunt mai mari decât ale mamei (cumulând un venit la pragul de sărăcie), au condiţii inadecvate de locuit, deci sunt obligaţi să încredinţeze copilul unui serviciu rezidenţial de tip centru de zi.
- mediul instituţional în ansamblu este marcat de lipsa de resurselor materiale, logistice, de personal şi de absenţa figurii paterne. Resursele materiale sunt insuficiente, indiferent dacă finanţarea vine de la consiliile judeţene sau primăriile locale. Dreptul copilului antepreşcolar la educaţie nu este respectat în aceste instituţii. Resursele umane sunt îmbătrânite, de cele mai multe ori necalificate în domeniul educaţiei timpurii şi cu disponibilitate redusă pentru formarea continuă în domeniul în care activează.

CONCLUZII

Menţinerea copilului în mediul familial este opţiunea principală pentru copiii din

familiile cu venituri peste medie, creşa se adresează familiilor cu venit submediu, iar centrul de zi este soluţia care previne abandonul copilului pentru familiile sărace din România primei decade a mileniul III.

Cele trei situaţii prezentate au un determinism major unic, reprezentat de nivelul de educaţie al părinţilor, din care derivă nivelul veniturilor, structura familiei, nivelul de trai. Cu cât creşte nivelul de instrucţie, cu atât durata de timp petrecută cu copilul scade, fenomenul, având proporţii mai grave la taţi comparativ cu mamele.

Figura paternă este mai puţin prezentă decât cea maternă în toate mediile analizate, din cauze diferite, dar cu consecinţe similare, extrem de serioase pentru copil. Absenţa figurii paterne în mediul instituţional este o problemă majoră, deoarece în aceste instituţii peste 90% din personal este de sex feminin.

51,66% dintre copiii care merg la creşă şi 85% dintre copiii care sunt asistaţi într-un centru de zi sunt expuşi unui risc relativ de 2,70 ori mai mic de a involua din punct de vedere neuropsihic decât dacă ar fi rămas în familie.

În mediul cu familial cu risc moderat sunt semnificativ mai mulţi copiii dizarmonici (evoluţie negativă) decât în mediul cu risc minor (p=0,0452).

Şansele unui copil de a evolua negativ în mediul instituţional sunt semnificativ mai mari dacă vine dintr-un mediu cu risc moderat decât dacă vine dintr-un mediu cu risc minor (p=0,0157).

În fiecare mediu de viaţă care se confruntă cu probleme specifice, de o gravitate deosebită, dat fiind segmentul de vârstă cel mai afectat, antepreşcolarii, trebuie să intervină medicul de familie, specialistul în educaţie timpurie şi specialistul în sănătatea mediului, care, acţionând coordonat, sub forma unei echipe, să identifice şi să corecteze cât mai precoce toate imperfecţiunile ce pot compromite dezvoltarea copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. Mănescu S. *Tratat de Igienă*. vol. III. Bucureşti: Ed. Medicală, 1986.
2. Bronfenbrenner U. *The Ecology of Human Development: Experiments by Nature and Design*. Cambridge Massachusets: Harvard University Press, 1979.
3. Caldwell BM, Bradley RH. *Home Observation for Measurement of the Environment*. Little Rock: University of Arkansas, 1984.
4. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 848-856.
5. Stevens G. Gradients in the health status and developmental risks of young children: The combined influences of multiple social risk factors. *Maternal and Child Health Journal* 2006; 10(2): 187-199.
6. Sameroff A. Environmental risk factors in infancy. *Pediatrics* 1998; 102: 1287-1292.
7. *** U.S. Environmental Protection Agency. *Strategy for research on environmental risks to children*. Report No. EPA/600/R-00/068. Washington, DC, 2000.
8. Grantham-McGregor S, Yin Bun Cheung, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60-70.
9. Yeung W, Linver M, Brooks G. How money matters for young children's development: Parental investment and family processes. *Child Development* 2002; 73: 861-879.
10. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries *Lancet* 2007; 369: 145-157.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. III, nr. 4

ERTAPENEM: ACTIVITATEA *IN VITRO* ASUPRA STAFILOCOCILOR

Cristina Tuchiluş, Ioana Goldu, Antonia Poiata
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina Microbiologie

IN VITRO ACTIVITY OF ERTAPENEM AGAINST STAPHYLOCOCCI (Abstract): Ertapenem is a new carbapenem with an excellent activity against different Gram-negative and Gram-positive bacteria. Its good antibacterial activity is closely related to high hydrolysis resistance by bacterial beta-lactamases. **Material and method**: We evaluated antimicrobial activity of ertapenem by comparison that of meticillin, gatifloxacin, cefepime and linezolid against 455 staphylococci collected during 2006-2007 period from healthy individuals. **Results**: Minimum inhibitory concentrations were determined by agar dilution technique. Ertapenem has an activity comparable to the other tested agents. Resistance rate was 1% for all investigated strains. **Key words**: ERTAPENEM, STAPHYLOCOCCI, MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION

Utilizarea raţională a agenţilor antimicrobieni depinde de cunoaşterea mecanismului lor de acţiune, a farmacocineticii, toxicităţii şi interacţiunilor acestora, a strategiilor bacteriene de rezistenţă şi a sensibilităţii bacteriilor *in vitro*. În plus, factorii care ţin de pacient, cum ar fi localizarea infecţiei, statusul imun şi activitatea excretorie a gazdei au importanţă majoră pentru deciziile terapeutice eficiente.

Stafilococii au crescut în importanţă ca implicare, în ultimile decenii, în infecţii severe; acest aspect este asociat, în principal, cu dobândirea rezistenţei faţă de numeroşi agenţi antimicrobieni.

Osmotoleranţa acestei bacterii permite cultivarea fără a intra în competiţie cu alte microorganisme, în alimente care nu au fost bine spălate şi astfel este posibilă contaminarea produselor cu enterotoxine stafilococice, care ajunse în organism cauzează toxiinfecţii alimentare.

Noii compuşi antimicrobieni, cum ar fi ertapenemul, pot constitui o alternativă în tratamentul infecţiilor cauzate de stafilococi şi, înainte de utilizarea clinică trebuie evaluată eficienţa antimicrobiană *in vitro*.

MATERIAL ŞI METODE

Tulpini bacteriene

Am testat 455 tulpini de stafilococi, izolate de la purtători sănătoşi (prelevate tegumentare-amprente ale degetelor – şi de pe mucoasa nazală) în perioada 2006-2007.

Probele biologice au fost inoculate pe mediu Chapmann, iar coloniile, apărute după incubare 24 ore la 35^{0}C, au fost caracterizate morfologic şi stafilococii au fost grupaţi în manito-pozitivi şi manito-negativi.

Testul coagulazei în tub, cu plasmă de iepure a fost efectuat pentru fiecare tulpină şi a permis diferenţierea stafilococilor coagulazo-pozitivi (n=214) de cei coagulazo-negativi (n=241).

Medii de cultură

Mediul agarizat Chapmann şi bulionul nutritiv au fost utilizate pentru izolarea şi cultivarea izolatelor.

Agenţii antimicrobieni studiaţi au fost: ertapenem, meticilina, cefepim, linezolid şi gatifloxacin.

Din soluţiile stoc sterile ale fiecărui agent au fost preparate diluţiile de lucru în concentraţii cuprinse între 0,125 şi 64 mg/l.

Testarea sensibilităţii

Concentraţiile minime inhibitorii (CMI) ale agenţilor investigaţi au fost stabilite utilizând metoda diluţiilor în agar Mueller-Hinton, conform standardului National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (1). Diluţiile duble de antibiotic au fost preparte în agar Mueller-Hinton topit la 45°C şi repartizat în placi Petri cu diametrul de 12 cm.

Pe suprafaţa plăcilor cu mediu solidificat, am depus în spoturi inoculul fiecărei tulpini de stafilococ investigate. Inoculul, preparat din cultura de peste noapte, în bulion, a fiecărui izolat, depus cu un dispozitiv de inoculare simultană a unui număr mare de tulpini, a avut densitatea finală de 10^5 UFC/spot.

După incubare în termostat, pentru 24 ore la 35°C, am examinat creşterea bacteriană.

CMI a fost definită ca fiind cea mai mică concentraţie de antibiotic care a inhibat creşterea vizibilă a microorganismului.

Pentru controlul de calitate al testărilor am inoculat în fiecare placă, alături de tulpinile investigate şi tulpina standard *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland).

Analiza statistică a datelor am realizat-o prin calcularea procentelor de sensibilitate

TABELUL I

Breakpoints stabilite de NCCLS (2005) pentru agenţii antimicrobieni investigaţi

Agent antimicrobian	Limite (mg/l)	Breakpoints pentru sensibilitate (mg/l)
Ertapenem	0,06-64	2
Meticilina	0,06-64	8
Cefepim	0,06-64	≤ 8
Linezolid	0,06-32	≤ 4
Gatifloxacin	0,06-16	≤ 0,5

faţă de agenţii investigaţi, evaluarea CMI 50 şi CMI 90 şi exprimarea grafică a rezultatelor. Sensibilitatea a fost interpretată utilizând punctele de ruptură (breakpoints) recomandate de NCCLS (2005) (tab. I). In tabel sunt incluse valorile breakpoints stabilite de NCCLS pentru izolatele total sensibile.

REZULTATE

Activitatea antimicrobiană comparativă a ertapenemului şi a celorlalţi 4 agenţi este prezentată în tabelele II şi III.

Numărul izolatelor inhibate de o anumită concentraţie a agenţilor antimicrobieni este prezentat în tabelele IV şi V.

Tabelul VI însumează valorile CMI 50 şi CMI 90 precum şi procentele de rezistenţă ale izolatelor de stafilococi investigaţi faţă de ertapenem şi agenţii antimicrobieni cu care am comparat activitatea acestuia.

DISCUŢII

Ertapenemul este deosebit de eficient atât asupra stafilococilor coagulazo-pozitivi cât şi a celor coagulazo-negativi: 99% din izolate sunt inhibate de concentraţia de 2

TABELUL II

Activitatea agenţilor antimicrobieni investigaţi asupra stafilococilor coagulazo-pozitivi (n=214)

Agent antimicrobian	Procentele cumulative ale tulpinilor inhibate la o anumită valoare a CMI (mg/l)										
	≤0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
Ertapenem					99	99	100				
Meticilina		87.8	87.8	87.8	87.8	87.8	97.1	98.1	98.1	98.1	100
Cefepim				84.1	84.1	84.1	99	100			
Linezolid		95.3	95.3	95.3	96.2	98.1					
Gatifloxacin		98.1	99	99	99	100					

TABELUL III

Activitatea agenţilor antimicrobieni investigaţi asupra stafilococilor coagulazo-negativi (n=242)

Agent antimicrobian	Procentele cumulative ale tulpinilor inhibate la o anumită valoare a CMI (mg/l)										
	≤0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
Ertapenem					99.1	99.1	100				
Meticilina		78.5	78.5	78.5	78.5	78.5	94.2	99.1	99.1	99.1	100
Cefepim				92.6	92.6	92.6	100				
Linezolid		99.1	99.1	99.1	99.1	99.1	99.1	99.1	99.1	100	
Gatifloxacin		82.6	95.8	95.8	99.1	100					

TABELUL IV

Stafilococi coagulazo-pozitivi (n=214)- numărul de izolate inhibate la o anumită concentraţie a agenţilor antimicrobieni testaţi

Agent antimicrobian	Nr. tulpini cu CMI (mg/l)										
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
Ertapenem	0	0	0	0	212	0	2	0	0	0	0
Meticilina	0	188	0	0	0	0	20	4	0	0	2
Cefepim	0	0	0	180	0	0	32	2	0	0	0
Linezolid	0	204	204	204	2	4	0	0	0	4	
Gatifloxacin	0	210	2	0	0	2	0	0	0		

Legenda: _____ Limita de sensibilitate corespunzătoare fiecărui agent antimicrobian testat conform NNCLS 2005

TABELUL V

Stafilococi coagulazo-negativi (n=242)- numărul de izolate inhibate la o anumită concentraţie a agenţilor antimicrobieni testaţi

Agent antimicrobian	Nr. tulpini cu CMI (mg/l)0										
	0,06	0,125	0,25	0,50	1	2	4	8	16	32	64
Ertapenem	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
Meticilina	0	189	0	0	239	0	38	12	0	0	2
Cefepim	0	0	0	223	0	0	18	0	0	0	0
Linezolid	0	239	0	0	0	0	0	0	0	2	
Gatifloxacin	0	200	31	0	8	2	0	0	0		

Legenda: _____ Limita de sensibilitate corespunzătoare fiecărui agent antimicrobian testat conform NNCLS 2005

TABELUL VI

Activitatea *in vitro* a ertapenemului si a celorlalţi agenţi antimicrobieni investigaţi asupra stafilococilor coagulazo-pozitivi şi coagulazo-negativi

Agent antimicrobian	Stafilococi coagulazo-pozitivi			Stafilococi coagulazo-negativi		
	CMI 50	CMI 90	% rezistenţă	CMI 50	CMI 90	% rezistenţă
Ertapenem	1	1	1	1	1	1
Meticilina	0,125	0,125	1,9	0,5	4	0,9
Cefepim	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0
Linezolid	0,125	0,125	1,9	0,125	0,125	0,9
Gatifloxacin	0,125	0,125	1	0,125	0,25	4,2

mg/l, echivalentă cu breakpoint-ul recomandat de NCCLS 2005 pentru sensibilitate (tab. II şi III).

Din analiza tabelelor IV şi V se constată că, exceptând câte 2 izolate din fiecare categorie de stafilococi, toate tulpinile sunt inhibate la concentraţii de 1 mg/l ertapenem.

Rata de rezistenţă la ertapenem în lotul investigat este foarte scăzută: 1%. Aşa cum

se observă din tabelele IV şi V, CMI ale ertapenemului pentru stafilococi, nu depăşeşte valoarea de 4mg/l. Acţiunea ertapenemului asupra ambelor categorii de stafilococi este asemănătoare: şi stafilococii coagulazo-pozitivi şi cei coagulazo-negativi au valorile CMI 50 şi CMI 90 identice, respectiv 1 mg/l. Valori ale CMI 50 şi CMI 90 foarte apropiate indică o populaţie microbiană cu sensibilitate omogenă.

Stafilococii coagulazo-pozitivi sunt frecvent implicaţi în infecţii comunitare sau dobândite în spital. Abilitatea stafilococilor de a dezvolta rezistenţă prin producerea de beta-lactamaze a fost observată dupa introducerea în terapie a penicilinei. În 1960, Rolinson et al. (2) descoperă o nouă penicilină, meticilina, activă asupra *S. aureus* rezistentă la penicilină. Dar din 1970 încep să fie izolate şi tulpini meticilin-rezistente.

În studiul nostru ertapenemul nu este eficient asupra tulpinilor de stafilococi meticilin-rezistente.

Rezistenţa la meticilină a stafilococilor este asociată cu PBP2 sau PBP2a care au afinitate scăzută pentru antibioticele betalactamice (3). Datele studiului nostru arată că valorile CMI ale stafilococilor meticilin-rezistenţi sunt de peste 32 ori mai mari comparativ cu CMI ale stafilococilor meticilin-sensibili.

Ertapenemul nu este indicat în tratarea infecţiilor cauzate de stafilococi meticilin-rezistenţi şi, ca urmare, nu trebuie utilizat în terapia empirică a pacienţilor cu un risc semnificativ pentru aceste infecţii (4,5,6).

De altfel, dintre tulpinile comunitare de stafilococi investigate de noi, mai puţin de 2% sunt meticilin-rezistente. Peste 90% dintre tulpinile de stafilococi coagulazo-pozitivi sunt inhibate la concentraţii de 0,125 mg/l meticilină. În cazul stafilococilor coagulazo-negativi valoarea CMI 90 pentru meticilină este de 4 mg/l (tab. VI).

Cefalosporina de generaţia a 4-a, cefepim, este deosebit de activă asupra stafilococilor; toate tulpinile testate în acest studiu sunt sensibile. Cefepimul, derivat de 3-amoniu quaternar, are un spectru larg cu acţiune foarte bună asupra gram-negativilor, inclusiv *Pseudomonas*, asupra gram-pozitivilor, mai ales asupra stafilococilor.

Linezolidul, oxazolidinonă cu acţiune asupra bacteriilor gram-pozitive, prin inhibarea sintezei proteinelor, este activ asupra stafilococilor, inclusiv asupra izolatelor meticilin-rezistente (7). Rata de rezistenţă este uşor mai ridicată în cazul stafilococilor coagulazo-pozitivi, respectiv 1,9% (tabel VI). CMI 90 ale linezolidului atât pentru stafilococii coagulazo-pozitivi cât şi pentru izolatele cogulazo-negative au valori sub concentraţia stabilită pentru sensibilitate.

Procentul de rezistenţă faţă de gatifloxacin este mai ridicat în cazul stafilococilor coagulazo-negativi testaţi (4,2%); dintre izolatele coagulazo-pozitive investigate, doar 1% sunt rezistente. Gatifloxacinul este o nouă fluoroquinolonă activă asupra cocilor gram-pozitivi, bacililor gram-negativi şi anerobilor.

Valorile CMI 90 nu depăşesc 0,25 mg/l; aceste rezultate sunt în concordanţă cu valorile publicate de Bassetti et al. (8): CMI 90= 0,25 mg/l şi o rată a sensibilităţii de 95%.

CONCLUZIE

Ertapenemul este o carbapenemă deosebit de eficientă asupra stafilococilor coagulazo-pozitivi şi coagulazo-negativi şi poate constitui o alterntivă în terapia infecţiilor cauzate de aceste bacterii.

Activitatea ertapenemului este comparabilă cu a celorlalţi agenti activi asupra stafilococilor, utilizaţi în terapia antiinfecţioasă: gatifloxacin, linezolid, cefepim.

Ertapenemul nu s-a dovedit eficient asupra stafilococilor meticilin-rezistenţi. Ca urmare, ertapenemul nu poate fi utilizat în infecţiile cauzate de aceste tulpini.

BIBLIOGRAFIE

1. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 2005. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically: Tentative Standard M7-A2. In: Villanova, NCCLS.
2. Rolinson GN, Stevens S, Batchelor FR, Wood SC, Chain EB. Bacteriological studies on a new penicillin-BRL 1241. *Lancet* 1960; ii: 564-567.
3. Reynolds PE, Fuller CE. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*: presence of identical additional penicillin-binding protein in all strains examined. *FEMS Microbiol Lett* 1986; 33: 251-254.
4. Mandell LA, Bartlet JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-aquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-1433.
5. Craven DE, Palladino R, Mc Quillen DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 939-962.
6. Cross JT, Campbell GD. Therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin N Am* 2001; 85: 1583-1594.
7. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 839-845.
8. Bassetti M, Dembry LM, Farrel PA, Callan Da, Andriole VT. Antimicrobial activities ofBMS-284756 compared with those of fluoroquinolones and beta-lactams agains gram-positive clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 461: 234-238.

NOUTĂŢI

EFECTUL MATERIALELOR DE OBTURAŢIE RADICULARĂ ASUPRA REZISTENŢEI ŞI FRACTURĂ VERTICALĂ A DINŢILOR TRATAŢI ENDODONTIC

Scăderea rezistenţei la fractură a dinţilor trataţi endodontic constituie o problemă a cărei rezolvare implică deseori tratamente restaurative costisitoare şi puţin conservatoare cu substructura dentară restantă. Din acest motiv, descoperirea unor materiale de obturaţie radiculară care să asigure nu numai sigilarea spaţiului endodontic ci şi consolidarea dintelui tratat ar putea reprezenta o soluţie mult mai simplă şi adecvată pentru această problemă. Pornind de la această premiză, autorii studiului au testat rezistenţa dinţilor trataţi endodontic la fractură verticală, în cazul utilizării unor materiale de obturaţie radiculară recent introduse în practica stomatologică. Pentru studiu au fost utilizaţi dinţi monoradiculari, care au fost împărţiţi în cinci grupe. Primul grup a fost păstrat ca lot martor, celelalte patru grupe fiind preparate endodontic utilizând sistemul rotativ Pro Taper (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland). Cele patru loturi de studiu au fost apoi obturate radicular utilizând următoarele materiale: sigilant pe bază de zinc oxid eugenol şi gutapercă; conuri şi sigilant EndoRez (Ultradent, South Jordan, UT); Resilon (Pentron Clinical Technologies, Wallingford, CT) şi sigilant RealSeal (Pentron Clinical Technologies); Guttaflow (Colténe/Whaledent, Altstätten, Switzerland). Rădăcinile au fost apoi fixate într-o maşină universală de testare şi încărcate vertical până la înregistrarea fracturii. Rezultatele au arătat că forţele de fracturare au fost semnificativ mai mari pentru lotul obturat cu Resilon şi EndoRez. Autorii au concluzionat că obturarea radiculară cu materiale pe bază de răşini de tipul Resilon and EndoRez, cresc rezistenţa la fracură verticală a dinţilor trataţi endodontic (Hammad M, Qualtrough A, Silikas N. Effect of new obturating materials on vertical root fracture resistance of endodontically treated teeth. *J Endod* 2007; 33 (6): 732-736).

Gianina Iovan

PERIO TYPE - PREMISELE UNEI TERAPII DE SUCCES

Norina Consuela Forna, Magda Antohe
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţial Întinse

PERIO TYPE - THE PREMISES OF A SUCCESSFUL THERAPY (Abstract): The Perio Type implants represent a current alternative for treatment for the implant-prosthetic rehabilitation, the design and the typological variety leading to a pertinent selection dictated by the particularity of the clinical case. The processed element method is eloquence for the biomechanical behavior of these types individualized implants on the clinical archetypes, crystals that have forwarded the clinical applications. The most often used implants from this category have been those from the x-class, characterized by a high degree of perio-integration. **Key words**: EDENTULOUS, IMPLANTS, REHABILITATION, PERIOINTEGRATION

Edentaţia, cu formele sale clinice distincte: unilaterală, parţială, subtotală sau totală, reprezintă o entitate clinică complexă, cu profund impact asupra armoniei aparatului dento-maxilar, fără a eluda consecinţele asupra inserţiei sociale a pacientului într-o eră guvernată de exigenţe estetice (1). În ultimii ani, progresele realizate în tehnica de precizie, în biologie, în ştiinţa biomaterialelor, în analiza funcţiei masticatorii şi în cercetările care fac apel atât la ştiinţele fundamentale, cât şi la cele aplicate, au permis o creştere notabilă a numărului pacienţilor care pot considera că îşi recapătă surâsul şi funcţiile afectate de edentaţie prin intermediul reabilitării implanto-protetice (2). Implanturile Perio Type reprezintă o alternativă actuală de tratament, în cadrul reabilitării implanto-protetice, designul şi varietatea de tipuri, fiecare cu elementele sale caracteristice, conduc la o alegere pertinentă dictată de particularitatea cazului clinic. Designul specific poate influenţa distribuţia stressului la nivelul implantelor, respectiv în structura crestei edentate (3).

Studiul nostru vizează analiza posibilităţilor de soluţionare a diverselor tipuri de edentaţie prin intermediul implantelor Perio Type, etapă clinica prefaţată de studii simulative elaborate prin metoda elementului finit, ce oferă date elocvente corelative privitoare la binomul: dimensiune vs design implant-tensiuni la nivelul suportului osos.

MATERIAL ŞI METODĂ

Într-o prima etapă au fost simulate tensiunile induse de două tipuri reprezentative dimensional de implante selectate din categoria Perio Type X-Pert, respectiv Perio Type X-Class, caracterizate de următorii parametri: diametrul: 4,1 mm şi lungimi de 8,5-10 mm, respectiv 3,3 mm diametru şi lungimi de 13-15 mm.

Următoarea etapă a studiului face o trecere în revistă a elementelor caracteristice implantelor Perio-Type, aspecte esenţiale ce se reflectă în soluţionarea cazurilor clinice diagnosticate cu edentaţie parţială, oferind argumente pertinente ale algoritmului de alegere a tipului de implant de elecţie în deplin acord cu arealul de particularităţi

ale fiecărei situaţii clinice.

REZULTATE

Metoda elementului finit este elocventă pentru comportamentul biomecanic al acestor tipuri de implante individualizate pe arhetipurile clinice crestale, ce au prefaţat aplicaţiile clinice (4).

Asfel s-a constatat că implantele cu diametre de 3,3 mm şi lungimi de 13-15 mm generează tensiuni de suprafaţă de mică întindere şi de intensitate mare, iar la nivelul joncţiunii colet implant-suport osos, tensiunile sunt reduse ca profunzime şi de intensitate mare (fig. 1).

Referitor la implantele cu diametre de 4,1 mm şi lungimi de 8,5-10 mm, tensiunile de suprafaţă sunt de întindere mare şi intensitate redusă, în timp ce tensiunile de la nivelul joncţiunii colet implant-suport osos sunt de întindere mare şi intensitate relativ redusă (fig. 2).

Comportamentul biomecanic al implantelor este esenţial în reuşita terapeutică, astfel armonizarea fiecărui tip de implant cu designul şi caracteristicile sale cu parametrii suportului muco-osos sunt deosebit de importante pentru viabilitatea variantei de tratament alese (5).

Aspectele clinice prezentate sunt reprezentative pentru problematica abordată, oferind datele necesare coroborarii tipului de implant cu parametrii morfo-funcţionali ai fiecărui caz în parte.

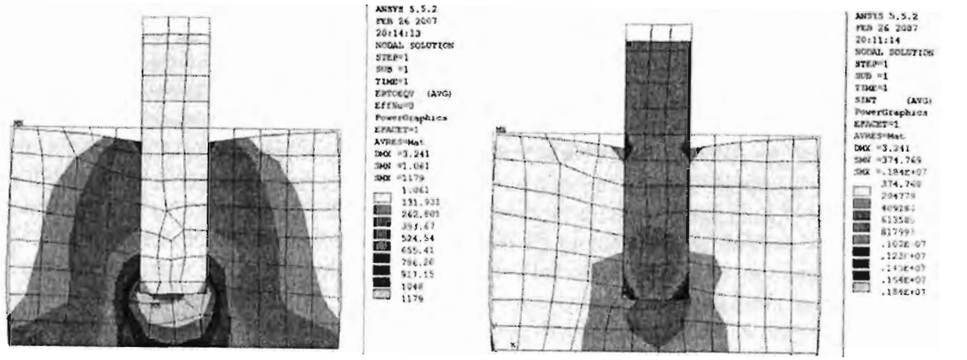


Fig. 1. Aspecte ale distribuţiei tensiunilor pentru implantele Perio Type cu diametrul de 3,3 mm diametru şi lungimi de 13-15 mm

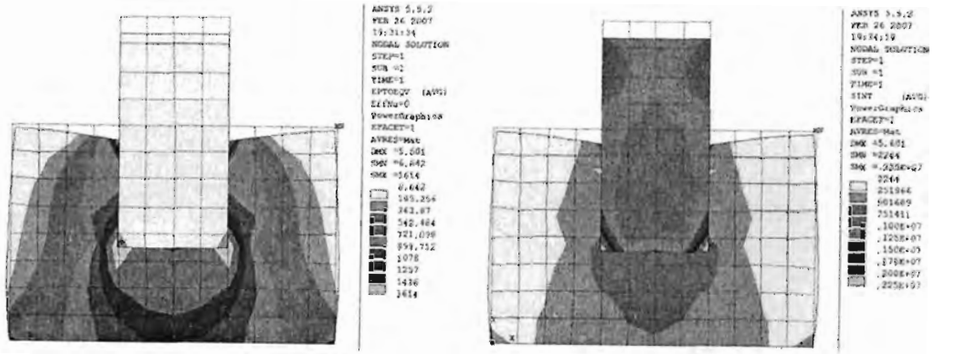


Fig. 2. Aspecte ale distribuţiei tensiunilor pentru implantele Perio Type cu diametrul de 4,1 mm şi lungimi de 8,5-10 mm

DISCUŢII

Studiile recente de cercetare în teritoriul reabilitării implanto-protetice arată că, după 9-14 ani de nesupraveghere sistematică şi susţinută a implanturilor acestea sunt afectate, instalindu-se periimplantita (6). Aşadar cresc cerinţele implanturilor periintegrative, aspect ce concură remarcabil la scăderea ratei de eşec.

În colaborare cu Academia de Periointegrare, reprezentanţii din cercetare, învăţământ şi practică au pus bazele renumitei Clinical House Europe GmbH, transformând 6 criterii de design într-o nouă construcţie a implantului.

În cooperare cu Institutul Fraunhofer, universităţile Düsseldorf şi Kiel au derulat studii notabile asupra straturilor de metal ale implanturilor. Un transfer de tehnologie din domeniul spaţial a făcut posibil pentru prima dată acoperirea suprafeţelor de titan cu nitrid de zirconiu şi oxid de zirconiu. Rezultatele ştiinţifice actuale din domeniul tehnologiilor suprafeţelor arată că nitridul de zirconiu este aderent, biofilmul cu germeni patogeni se reduce considerabil, iar diferenţierea morfologică a gingiei conduce la o margine de epiteliu densă (4).

Suprafaţa micro RBM (Resorbable Blasting Media) a implantelor Perio Type este realizată folosindu-se o procedură de sablare. Agentul de sablaj este o pudră hydroxylapatită produsă din micro-particole. Datorită utilizării acestei pudre, suprafaţa micro RBM nu este contaminată cu rezidurile materialului distrus (6). După procesul de sablare, suprafaţa implantului este curăţată cu o soluţie apoasă de acid nitric. Asperitatea suprafeţei rezultate stimulează osteocitele şi promovează integrarea osoasă rapidă şi sigură (fig. 3).

Cea mai largă aplicabilitate clinică o are Perio Type X Class, aparţinînd sferei implantelor cu hexagon intern .Forma sa uşor conică reuşeşte să realizeze o stabilitate primară extraordinară. Designul acestuia crează premisele unei inserţii netraumatice. Componentele protetice oferă o capacitate mare de selecţie a abutmentului (fig. 4).

Un alt tip de implant solicitat de varietatea cazurilor clinice este reprezentat de PerioType TG System, un accent important fiind deţinut de expectanţele pacienţilor. Asftel, exigenţele estetice sunt îmbunătăţite de o înălţime în plus a coletului de 1 mm în aria interferenţei gingivale precum şi prin diametru ce măreşte interfaţa coronară cu 5,5 mm. Design-ul optimizat, de asemenea, reduce costurile de laborator (fig. 5).

Perio-tipul ExHex aparţine categoriei implantelor cu hexagon extern, demonstrându-şi eficienţa în peste 100.000 inserţii. Filetul clasic, autotarodant cu suprafaţa micro RBM permite o inserţie netraumatică la stabilitate primară înaltă. Diametrele diferite ale platformelor implantelor permit o „platformă Switch". Toate componentele Ex-Hex sunt compatibile cu implantele actuale.

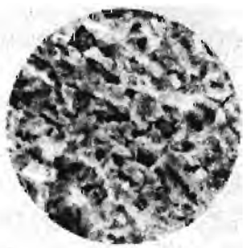


Fig. 3. Aspecte ale suprafeţei implantelor Perio Type

Fig. 4. Perio Implant X Class

Fig. 5. PerioType TG System

Pierderile de substanţă mari în zona molarilor (exemplu : implantarea postextracţională imediată) au ca indicaţie de elecţie Implantul Perio Type XL. Acest tip de implant poate fi utilizat şi în cazul eşecului terapiei implantare şi a defectelor mari ca „implant de salvare". Prin lungimea sa redusă, de doar 6 mm, precum şi a diametrului mare, de 8 mm, acest implant este soluţia ideală pentru suprafeţe mari şi plate. Conul intern adânc şi spaţios cu 3 jgheaburi conduce la o inserţie mai mare a implantului. Designul implantului augmentează contactul implantului cu structura osoasă pentru o stabilitate primară excelentă. Periotipul XL, ca şi alte tipuri de implanturi este prevăzut cu suprafaţa micro RBM.

Reprezentative pentru problematica abordată sunt două secvenţe clinice selectate din algoritmul clinic al terapiei de reabilitare implanto-protetică.

Primul caz diagnosticat cu edentaţie parţial întinsă biterminală a beneficiat de terapie implantară, caracteristicile morfo-funcţionale şi biomecanice ale situaţiei clinice rezultate ulterior cuantificării datelor clinice cu cele paraclinice au pledat pentru alegerea unui număr de 11 implante Perio Type XClass (fig. 6).

Distribuţia implantelor în cele două cadrane a fost dihotomozată în 5 implante cu diametre de 3,3 repectiv 4 mm şi lungimi de 10, 11,5, 13 şi 15 mm, în deplin acord cu dimensiunile suportului osos şi structurile organice substituite în cadranul 1 : 14, 15, 16, 17, 18, la nivelul cadranului 2 fiind aplicate 6 implante cu diametre de 3,3 mm şi lungimi de 10, 13, 15 mm corespunzător elementelor dentare 22, 23, 24, 25, 26, 27 (fig. 7).

Rezultatele optime au fost obţinute prin respectarea riguroasă a principiilor biomecanice şi corelarea metodei augmentative în aceeaşi şedinţă cu inserţia chirurgicală a implantelor, bazată pe utilizarea biomaterialului Cerasorb, avînd granulaţia de 150-500 μm, cu o structură anorganică, ce reuneşte derivaţi de Calciu şi Phosphate, cu un înalt grad de biocompatibilitate (fig. 8).

Cel de al doilea caz clinic este materializat de o edentaţie uniterminală , la care bilanţul clinic şi paraclinic preimplantar a condus la alegerea unui număr de 5 implante X Class, cu diametre de 3,3, 4 mm şi lungimi de 10, 11,5 respectiv 15 mm plasate la nivel 14, 15, 16, 17, 18 în acord cu principiul biomecanic, o atenţie deosebită fiind acordată premiselor de reabilitare protetică ulterioară cu restabilirea unei ocluzii corecte şi a relaţiilor mandibulo-craniene încadrate în perimetrul coordonatelor de normalitate (fig. 9).

CONCLUZII

Implantele Perio Type prin design şi structura conferă valenţe de real succes terapiei implantare, varietatea de tipuri, coroborată cu alegerea judicioasă ca rezultat al evaluării clinice şi paraclinice acoperă întreaga paletă de indicaţii oferite de practica

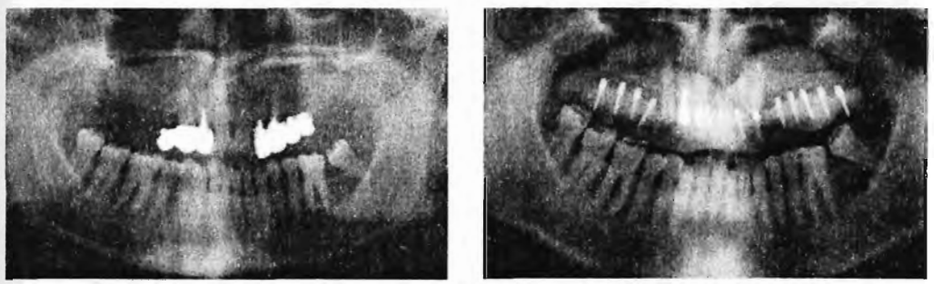


Fig. 6. Aspecte paraclininice pre şi post implantare ale cazului clinic

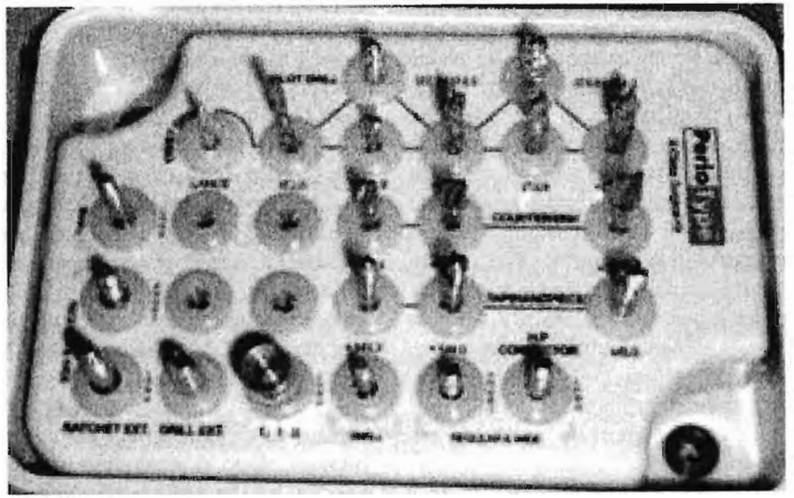


Fig. 7. Tipurile de implante X Class folosite la primul caz clinic. 14 3,3 X 15; 15 3,3 X 11,5; 16 4 X 10; 17 4 X 11,5; 18 4 X 11,5; 22 3,3 X 15; 23 3,3 X 15; 24 3,3 X 15; 25 3,3 X 13; 26 4 X 10; 27 4 X 10

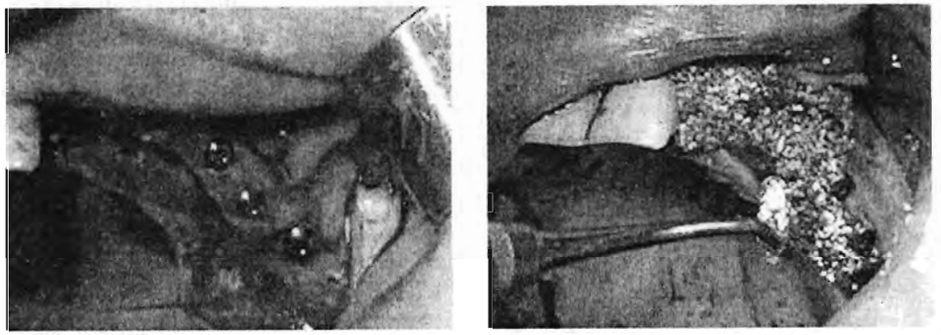


Fig. 8. Aspecte ale inserţiei chirurgicale a implantelor pentru cazul clinic 1

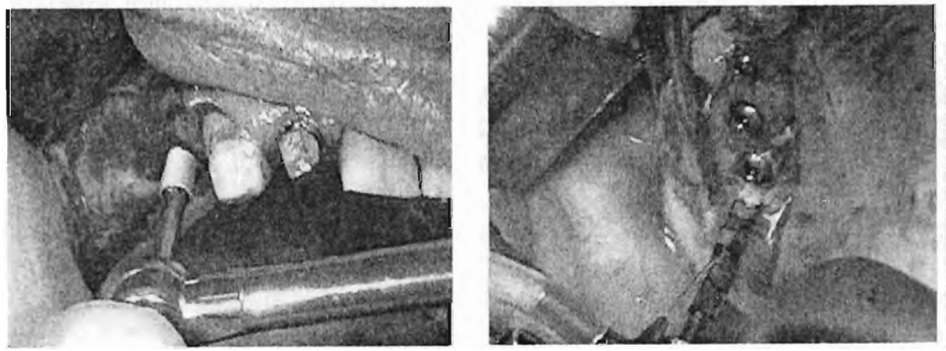


Fig. 9. Secvenţe clinice ale inserţiei chirurgicale ale implantelor pentru cazul clinic 2

stomatologică.

Aspectele esenţiale ce caracterizează aceste tipuri de implante sunt legate de materializarea conceptului de periointegrare, condiţie sine-qua-non de viabilitate a soluţiilor terapeutice alese.

Prefaţarea manoperei clinice de studii simulative individualizate la nivel de cîmp protetic şi tip de implant contribuie substanţial la o decizie terapeutică corectă, cu profund impact asupra ratei de suces versus eşec.

BIBLIOGRAFIE

1. Forna N, Burlui V. *Clinical Guidelines and Principles in the Therapy of Partial Extended Edentation*. Iaşi: Ed. Apollonia, 2001, 470-477.
2. Forna N. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentaţie*. Iaşi: Ed. Demiurg, 25-26.
3. Forna N, Antohe M. *Reabilitarea pierderilor de substanţă*. Iaşi: Ed. Demiurg, 180-186.
4. Eger DE, Gunsolley JC, Feldman S. Comparison of angled and standard abutments and their effect on clinical outcomes: a preliminary report. *Int J Oral Max Implant* 2000; 15: 819-823.
5. Büchter A, Kleinheinz J, Wiesmann HP, Jayaranan M, Joos U, Meyer U. Interface reaction at dental implants inserted in condensed bone. *Clin Oral Implant Res* 2005; 16: 509-517.
6. *** www.clinical-house.com
7. Sethi A, Kaus T, Sochor P. The use of angulated abutments in implant dentistry: five-year clinical results of an ongoing prospective study. *Int J Oral Max Implant* 2000; 15: 801-810.

NOUTĂŢI

BOALA PARODONTALĂ ŞI ATEROSCLEROZA LA PACIENŢII CU DIALIZĂ PERITONEALĂ

Infecţia cronică şi inflamaţia, aspecte caracteristice parodontitelor marginale, au fost corelate cu riscul crescut de ateroscleroză. Pentru a investiga efectele adverse posibile ale parodontitei marginale la pacienţii dializaţi peritoneal ambulator continuu, autorii studiului au comparat severitatea bolii parodontale cu inflamaţia şi malnutriţia, care sunt asociate cu complicaţiile de tip aterosclerotic la aceşti pacienţi. Lotul de studiu a cuprins 110 pacienţi cu dializă peritoneală, cărora li s-a evaluat clinic statusul parodontal cu ajutorul indicilor de placă, gigigival şi parodontal. Valorile marcherilor nutriţionali, inflamatori şi factorii de risc aterosclerotic au fost incluşi alături de indicele parodontal într-o analiză statistică complexă. Rezultatele au indicat că 85,5% dintre pacienţi prezentau un status deficitar de sănătate orală Vârsta ca şi durata dializei au fost asociate cu gravitatea parodontitei marginale. Parametrii malnutriţiei şi inflamaţiei şi factorii de risc aterosclerotic s-au asociat de asemenea cu statusul parodontal alterat. Analiza de regresie multiplă a arătat că vârsta, nivelul albuminei, durata dializei au fost asociate independent cu severitatea parodontitei la pacienţii dializaţi. Un procentaj semnificativ mai mare al pacienţilor din grupul cu parodontite severe prezentau malnutriţie, inflamaţie şi ateroscleroză. Concluziile studiului sugerează existenţa unei alterări a statusului parodontal la pacienţii cu dializă peritoneală ambulatorie continuă şi corelarea gravităţii acestor modificări cu malnutriţia, inflamaţia şi ateroscleroza. Autorii subliniază importaţa realizării unui diagnostic corect şi a unui tratament parodontal adecvat la aceşti pacienţi (Cengiz MI, Bal S, Gökçay S, Cengiz K. Does periodontal disease reflect atherosclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients? *J Periodontol* 2007; 78 (10): 1926-1934).

Gianina Iovan

DETERMINANTUL FUNCŢIONAL AL DINAMICII MANDIBULARE. STUDIU EMG

Cornelia Brezulianu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina EPR-Proteze unidentare

FUNCTIONAL ASPECTS OF LOWER JAW DYNAMICS - EMG STUDY (Abstract): The paper presents a study of muscular forces using EMG records for temporal and maseter muscles on different occlussal situations. Each muscle activity was investigated related to different occlussal situation in order to be able to determine correlations with possible diagnostic and treatment of dental system malfunctions. The results regarding the practical determination of simetrical indexes and muscle activity indexes were compared with specific references.
Key words: EMG STUDY, OCCLUSAL SITUATION, MUSCLE ACTIVITY, TEMPORAL, MASETER

Sistemul stomatognat, văzut ca un sistem integrat, se supune unor legi de dinamică funcţională proprie fiind caracterizat de producerea, recepţionarea şi transmiterea de forţe, un rol fundamental revenind contracţiei musculare.

Din acest motiv este necesar să se cunoască comportamentul şi forţa dezvoltată de fiecare muşchi masticator în parte, sau cel puţin a muşchilor care dezvoltă o forţă musculară semnificativă - de exemplu muşchiul maseter şi temporal, pterigoidianul intern fiind considerat a avea aceleaşi proprietăţi cu maseterul (1,2,3,4,5).

Determinarea directă a forţei musculare este posibilă doar pentru anumite grupe musculare prin folosirea tonometriei rezistive.

Cea mai cunoscută modalitate de a calcula forţa musculară este cea bazată pe analiza electromiografiilor. Relaţia forţă musculară - activitate electrică musculară a încercat să fie cuantificată dar, o relaţie simplă care să descrie această legătură nu a putut fi determinată.

S-a observat că amplitudinea semnalului electromiografic creşte în general cu creşterea forţei sau/şi a vitezei de contracţie, din acest motiv în investigaţiile EMG realizate până în prezent s-a considerat (pentru simplificare) relaţia forţă - activitate electrică musculară ca fiind o relaţie liniară. Valoarea constantei de proporţionalitate între amplitudinea semnalului electric şi valoarea forţei musculare dezvoltate se consideră a fi pentru muşchii masticatori de 40N/cm^2 (7) sau de 37N/mm^2 (8).

În acest studiu s-a dorit investigarea şi cuantificarea activităţii bioelectrice a muşchilor temporal anterior şi maseter superficial în diferite condiţii ocluzale particulare şi compararea rezultatelor obţinute cu datele citate în literatura de specialitate.

METODĂ

În scopul achiziţionării semnalelor EMG de suprafaţă a fost utilizat sistemul de achiziţie BIOPAC 150MP cu 2 module de achiziţie de tip EMG în paralel.

Achiziţia s-a realizat pe două canale simultan, pentru fiecare înregistrare în parte,

pe o durată de 15 secunde, obţinându-se în final serii de timp cu lungimea de 30000 de eşantioane pentru o frecvenţa de eşantionare de 2KHz. Gama dinamică a semnalului achiziţionat este de [-2mV, 2mV] la intrarea analogică şi de [-5V, 5V] la ieşirea sistemului digital.

Electrozii utilizaţi sunt electrozi de suprafaţă de formă circulară cu diametru de 5 mm, realizaţi din Ag | AgCl, aliaj care asigură un zgomot propriu redus de aproximativ 0,3 mV. Aceştia au fost montaţi în zonele caracteristice la nivelul temporalului anterior şi respectiv maseterului superficial drept şi stâng, perpendicular pe fibrele musculare investigate. Distanţa dintre electrozi a fost menţinută constantă în toate determinările (10 mm).

Achiziţia semnalelor EMG s-a realizat simultan pentru 4 canale, 2 canale pentru maseteri şi 2 canale pentru muşchii temporali anteriori.

S-a analizat un lot de 15 pacienţi, 7 femei şi 8 bărbaţi care nu prezentau semne sau simptome clinice ale sindromului disfuncţional a sistemului stomatognat.

Pentru fiecare pacient s-au înregistrat semnalele EMG în următoarele situaţii:

- în relaţie de postură;
- în intercuspidare maximă
- în contracţie maximală voluntară în intercuspidare maximă;
- în contracţie voluntară maximală în efort protruziv şi poziţie de protruzie;
- în contracţie voluntară maximală în efort de lateralitate şi poziţie de lateralitate dreaptă, respectiv stângă.

REZULTATE

Pentru semnalele electrice înregistrate au fost calculate media şi puterea acestora, valori care au stat la baza calculării ulterioare a indicilor de asimetrie respectiv de activitate musculară pentru muşchii maseter superficial şi temporal anterior în condiţiile ocluzale definite anterior.

Indicele de asimetrie este definit prin raportul dintre valoarea activităţii electrice dintre fasciculele musculare simetrice (ex. maseter drept/ maseter stâng), iar cel de activitate prin raportul activităţii electrice dintre cele două fascicule musculare diferite (ex. maseter drept/ temporal drept).

Am observat că în poziţia de postură (fig. 1) activitatea electrică a fost neglijabilă conducând la obţinerea unor indicii de asimetrie au fost de valoare aproximativ unitară.

În poziţia de intercuspidare maximă şi cea de contracţie voluntară maximală, atât pentru muşchiul maseter cât şi pentru temporalul anterior s-au înregistrat asimetrii evidente raportate prin indici de valoare sub sau supraunitară. Se observă, de asemenea, şi apariţia fenomenului de oboseală musculară caracterizat prin reducerea ampli-

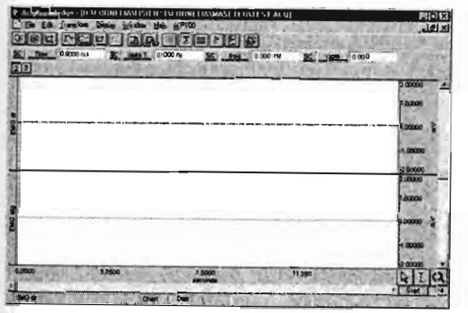


Fig. 1. Poziţie de postură maseter superficial

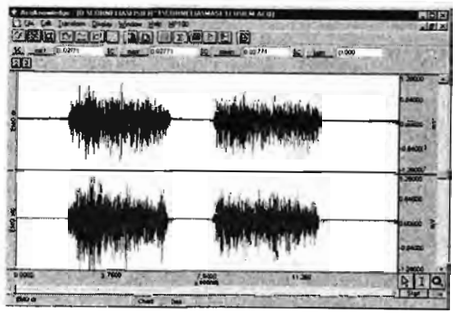


Fig. 2. Intercuspidare maximă maseter superficial

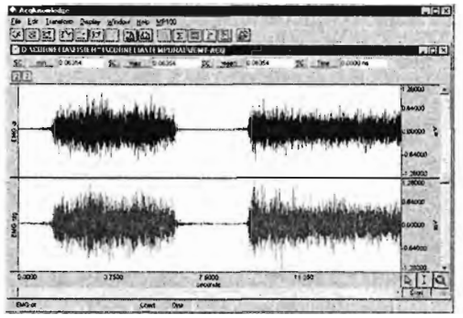


Fig. 3. Ocluzie de efort în intercuspidare maximă temporal anterior

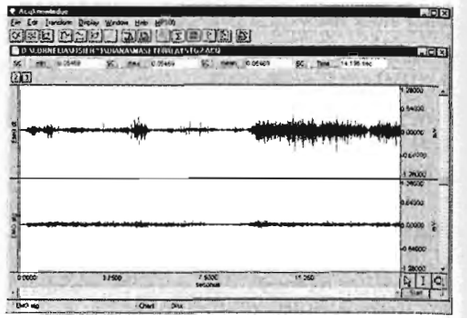


Fig. 4. Lateralitate stângă maseter superficial

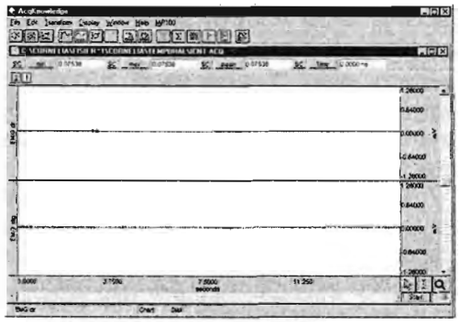


Fig. 5. Protruzie - muşchiul temporal anterior

tudinii semnalului electromiografic (fig. 2 şi 3).

Ferrario şi Sfortza au calculat indicii de asimetrie musculară pentru un lot semnificativ de subiecţi şi au constatat că, în poziţie de postură aproximativ 10% din subiecţii luaţi în calcul prezentau activitate asimetrică între cei doi muşchi, pe când în ocluzie centrică şi ocluzie de efort majoritatea prezentau indici asimetrici (9).

În timpul ocluziei de efort realizată în poziţie de intercuspidare maximă am obţinut o activitate mult mai intensă în muşchiul maseter decât în temporalul anterior pentru grupul de bărbaţi, în timp ce la grupul de femei a fost egală sau uşor mai mare pentru temporalul anterior decât pentru muşchiul maseter, aceste rezultate fiind în concordanţă cu cele obţinute de Ferrario şi Sfortza (9).

Am constatat de asemenea şi un tipar diferit al implicării grupelor musculare în poziţia de intercuspidare maximă la grupul de bărbaţi faţă de femei, în sensul că, o activitate mai intensă pentru maseterul anterior de pe o parte comparativ cu simetricul său este corelată cu o activitate mai intensă a temporalului anterior de pe partea controlaterală pentru bărbaţi, pe când la femei tendinţa este de uşoară creştere pentru temporalul anterior de pe partea ipsilaterală.

Activitatea electrică înregistrată în poziţiile test de lateralitate şi protruzie a fost mult mai mică decât cea obţinută în intercuspidare maximă pentru toţi subiecţii investigaţi, atât pentru muşchiul maseter cât şi pentru temporalul anterior (fig. 4 şi 5).

Nivelul activităţii în temporalul anterior şi maseter în timpul ocluziei maximale au fost corelate direct cu contactele ocluzale normale în poziţie de protruzie şi lateralitate, în sensul că, un nivel al activităţii musculare mai mare în poziţia de intercuspidare maximă de efort, va conduce la activităţi mai semnificative atât pentru maseter cât şi temporal în poziţie protruzivă - Bakke (7); în studiul efectuat nu am găsit în mod constant acest rezultat.

În analizele efectului diferitelor concepţii ocluzale asupra contactului de lateralitate pe dinţii naturali, pe aparate temporare şi pe şine ocluzale Bakke găseşte o activitate mai mare a maseterilor şi temporalilor la subiecţii ce prezintă funcţie grup faţă de cei cu funcţie canină (7). Dat fiind faptul că

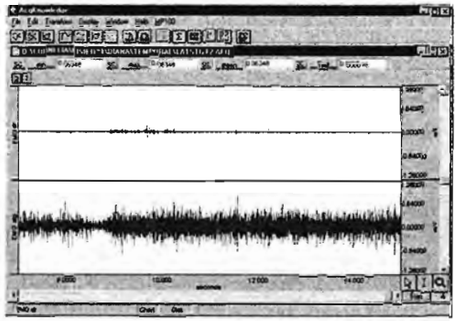


Fig. 6. Mişcare de lateralitate pentru muşchiul temporal anterior

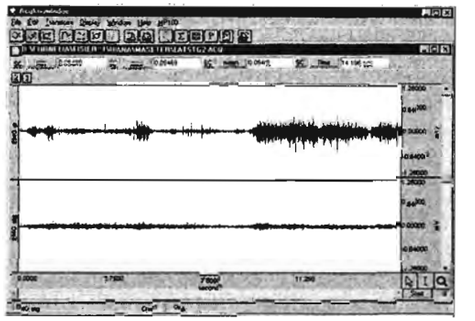


Fig. 7. Mişcare de lateralitate pentru muşchiul maseter

toţi pacienţii investigaţi de noi prezentau funcţie canină nu am putut corela rezultatele acestui studiu cu cele efectuate de Bakke.

În poziţie de lateralitate, în general am înregistrat activităţi comparabile între maseterii superficiali drept şi stâng sau uşor crescute pentru maseterul controlateral mişcării efectuate faţă de cel ipsilateral. Valorile aproximativ egale au fost obţinute pentru cazul în care în intercuspidare maximă existau asimetrii evidente iar mişcarea de lateralitate a fost efectuată de partea maseterului mai activ în poziţia de intercuspidare maximă.

În schimb, am găsit în unele cazuri valori semnificativ mai mari atât pentru efortul de lateralitate cât şi pentru poziţia test pentru temporalul ipsilateral mişcării efectuate, ca ordin de aproximativ 10 ori mai mari (faţă de temporalul controlateral) atât pentru grupul de bărbaţi cât şi femei (fig. 6).

Ocluzia în poziţie protruzivă sau cu efort direcţionat protruziv conduce la o scădere marcată a activităţii muşchiului maseter şi o activitate aproape neglijabilă în temporal (fig. 5).

Reducerea activităţii electrice pentru cei doi muşchi în poziţie de protruzie sau efort direcţionat protruziv comparativ cu cea din intercuspidare maximă de efort a fost însă diferită, reprezentând în medie 45% pentru grupul de femei şi de 40% pentru bărbaţi din valoarea din intercuspidare maximă pentru muşchiul maseter superficial. Pentru muşchiul temporal anterior valorile au fost de 36% pentru femei şi de 34% pentru bărbaţi. Se remarcă faptul că scăderea activităţii electrice raportată la valoarea mediei semnalului este aproape identică pentru muşchiul temporal anterior atât pentru bărbaţi cât şi femei; această valoare scade însă mai mult la femei pentru muşchiul maseter superficial (fig. 7).

DISCUŢII

Unele studii din literatură afirmă că, în ocluzie centrică există o activitate mai mare a temporalului anterior decât a maseterului, rapoartele inversându-se în ocluzie de efort (10). În acest studiu rezultatele coincid cu studiile efectuate de Ferrario şi Sfortza (9).

Poziţia de intercuspidare maximă reprezintă singura poziţie de contact cu cea mai bună stabilitate ocluzală care, tipic, permite cel mai înalt nivel al activităţii electrice în muşchii ridicători în funcţionarea lor normală. Există deci o relaţie strânsă între extinderea contactelor ocluzale în dentiţia naturală şi nivelul activităţii electromiografice al contracţiei voluntare maximale a muşchilor ridicători, în special pentru muşchiul maseter.

Semnificaţia specifică a suportului posterior asupra amplitudinii activităţii electrice a muşchilor ridicători în intercuspi-

dare maximă a fost citată în literatură atât pentru studiile realizate pe dentiţia naturală cât şi artificială, distribuţia bilaterală a contactelor posterioare având, în general, un efect pozitiv asupra ridicătorilor mandibulari, contactele individuale având un efect important asupra muşchilor de partea ipsilaterală .

Cu creşterea suportului ocluzal în poziţiile de protruzie şi de lateralitate, nivelul activităţii în maseter şi temporalul anterior erau aproape de nivelul obţinut în intercuspidare maximă, observaţie extrem de importantă în conceptele ocluzale privind protezarea edentaţiei totale (12,14).

CONCLUZII

Valoarea examenului EMG, ca metodă de investigare paraclinică îşi regăseşte valoarea în diagnosticul şi tratamentul disfuncţiilor sistemului stomatognat şi nu în ultimul rând în cunoaşterea modalitaţii de funcţionare a acestuia, dar necesită interpretarea şi dezvoltarea unei baze de date mult mai ample.

Rezultatele înregistrărilor EMG şi calcularea rapoartelor activităţilor electrice între aceşti doi muşchi calculate prin indicii de asimetrie şi de activitate musculară în situaţiile ocluzale menţionate pot fi sintetizate după cum urmează :

- în poziţie de postură indicii de asimetrie musculară între cei doi muşchi investigaţi au fost de valoarea aproximativ unitară ;
- în ocluzie de efort s-au observat asimetrii evidente pentru toate cazurile investigate şi s-a pus în evidenţă fenomenul de "oboseală musculară" caracterizat electromiografic prin reducerea amplitudinii semnalului ;
- în mişcarea test de laterotruzie am constatat activităţi electrice mult mai reduse decât în poziţia test ; cea mai intensă activitate electrică a fost înregistrată în ocluzia de efort în intercuspidare maximă dovedind rolul suportului ocluzal asupra activităţii musculare
- în poziţiile test de lateralitate am pus în evidenţă activităţi electrice comparabile între muşchii maseteri superficiali drept şi stâng sau uşor crescute pentru maseterul de partea controlateral şi pentru temporalul anterior ipsilateral mişcării efectuate
- în poziţie test de protruzie am constatat reducerea amplitudinii semnalului EMG mult mai mare pentru muşchiul maseter superficial decât pentru temporalul anterior comparativ cu valoarea obţinută în intercuspidare maximă de efort.

BIBLIOGRAFIE

1. Erhardson S, Sheikholeslam A, Forsberg CM. Vertical forces developed by the jaw elevator muscles during unilateral maximal clenching and their distribution on teeth and condyles. *Swed Dent J* 1993 ; 17 : 23-34.
2. Moller E. The chewing apparatus. *Acta Physiol Scand* 1966 ; 69 (supl. 280) : 69-72.
3. Mac Donald JV, Hannam AG. Relationship between occluzal contacts and jaw-closing muscles activity during tooth clenching. Part II. *J Prosth Dent* 1984 ; 52 : 862-867.
4. Eriksson PO, Thornell LE. Histochemical and morphological muscle – fibre characteristics of the human masseter, the medial pterygoid and the temporal muscles. *Arch Oral Biol* 1983 ; 28 : 781-795.
5. Weijs WA, Hillen B. Relationship between masticatory muscle cross-section and skull shape. *J Dent Res* 1984 ; 63 : 1154-1157.
6. deLuca CJ. The use of surface electromyography in biomechanics. *Wartenweiler Memorial Lecture - The International Society for Biomechanics* 1993, 70-75.
7. Bakke M, Stoltze K. Variables related to masseter muscle function : a maximum r^2 improvement analysis. *Scand J Dent Res* 1993 ; 101 : 159-165.

8. Koolstra JH. Biomechanical analysis of jaw-closing movements. *J Dent Res* 1995 ; 74 (9) : 1564-1570.
9. Ferrario VF, Sfortza C. Electromyographic activity of human masicatory muscles in normal young people. Statistical evaluation of reference values for clinical applications. *J Oral Rehab* 1993 ; 20 : 271-280.
10. Ferrario VF, Sfortza C. Biomechanical model of the human mandible in unilateral clench : distribution of temporomandibular joint reaction forces between working and balancing sides. *J Prosth Dent* 1994 ; 72 (2) : 169-177.
11. Koolstra JH, van Eijden TMGJ, Weijs WA, Naeije M. A thee-dimensional mathematical model of the human mastycatory system predicting maximum possible bite forces. *J Biomechan* 1988 ; 21 : 563-576.
12. Sindelar BJ, Herring SW, Alonzo TA. The effects of intraoral splints on the masticatory system of pigs. *J Oral Rehab* 2003 ; 30 (8) : 823-831.
13. Ferrario VF, Sforza C, Tartaglia GM, Dellavia C. Immediate effect of a stabilization splint on masticatory muscle activity in temporomandibular disorder patients. *J Oral Rehab* 2002 ; 29 (9) : 810-815.
14. Bertram S, Rudisch A, Bodner G, Emshoff R. Effect of stabilization-type splints on the asymmetry of masseter muscle sites during maximal clenching. *J Oral Rehab* 2002 ; 29 (5) : 447-451.
15. Bertram S, Rudisch A, Bodner G, Emshoff R. The short-term effect of stabilization-type splints on the local asymmetry of masseter muscle sites. *J Oral Rehab* 2001 ; 28 (12) : 1139-1143.
16. Ferrario VF, Sforza C, Colombo A, Ciusa V. An electromyographic investigation of masticatory muscles symmetry in normo-occlusion subjects. *J Oral Rehab* 2000 ; 27 (1) : 33-40.
17. Ferrario VF, Tartaglia GM, Galletta A, Grassi GP, Sforza C. The influence of occlusion on jaw and neck muscle activity : a surface EMG study in healthy young adults. *J Oral Rehab* 2006 ; 33 (5) : 341-348.

NOUTĂŢI

FORMĂ RECESIVĂ DE SINDROM MARFAN

Sindromul Marfan este o boală multisistemică a ţesutului conjunctiv, ce afectează Î 1/5.000 de persoane. Maladia este pleiotropă şi are manifestări clinice variabile, dar, în principal, simptomatologia interesează sistemele scheletic, ocular şi cardiovascular. Boala este cauzată de mutaţii ale genei fibrilinei, fiind cunoscute mai mult de 500 de astfel de mutaţii. Modul clasic de transmitere al afecţiunii este dominant autosomal (MIM 154700) iar modelul patogenic este cel dominant negativ. Studiile moleculare au indicat că absenţa sau nivelul scăzut de fibrilină se asociază cu creşterea activităţii TGF-β, ceea ce sugerează un model patogenic caracterizat prin haploinsuficienţă. de Vries et al. prezintă o familie consanguină, de origine turcă, în care există 2 veri primari diagnosticaţi clinic cu sindrom Marfan, fiecare dintre ei fiind homozigoţi pentru mutaţia c1453C > T FBN1. Părinţii celor doi veri (la rândul lor veri primari) sunt toţi heterozigoţi pentru aceeaşi mutaţie, dar nu au fost diagnosticaţi clinic cu sindrom Marfan, singurul element clinic depistat fiind o ectopie cristaliniană. Mutaţia identificată în această familie se traduce la nivel proteic prin înlocuirea argininei cu cisteina în poziţia 485 a secvenţei de aminoacizi a fibrilinei, ceea ce favorizează formarea de punţi bisulfidice în domeniul EGF-like de fixare al calciului. O astfel de mutaţie generează o perturbare structurală şi funcţională a fibrilinei, care în stare heterozigotă determină doar ectopie cristaliniană, în timp ce în stare homozigotă induce întregul spectru clinic, caracteristic sindromului Marfan. Familia prezentată de de Vries et al., reprezintă primul caz de transmitere recesivă, atestată molecular, în sindromul Marfan, având importanţă pentru diagnosticul clinic şi mai ales pentru acordarea sfatului genetic în această afecţiune (de Vries BBA, Pals G, Odink R, Hamel BCJ. Homozygosity for a FBN1 missense mutation : clinical and molecular evidence for recessive Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007, 15 : 930-935).

E.V. Gorduza

CONSIDERAŢII PRIVIND PROGNOSTICUL DE ERUPŢIE AL MOLARULUI DE MINTE MANDIBULAR

Loredana Golovcencu, Daniela Anistoroaei
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină dentară
Clinica de Ortodonţie şi Ortopedie Dento-facială

CONSIDERATIONS REGARDING A PREDICTION METHOD FOR THIRD MANDIBULAR MOLAR ERUPTION (Abstract): Third mandibular molar eruption is an unpredictable event. **Material and method**: We have studied 250 patients who required orthodontic treatment in the Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi. Orthopantomograms were traced for all patients at the beginning of the orthodontic treatment. Some patients presented first lower molar removal before orthodontic treatment. **Results**: We evaluated the difference between posterior available space and third lower molar mesiodistal dimension in order to establish the predictable values for third molar eruption. Our results show that only 17% of lower third molars have 100% chances for eruption in nonextraction sample, comparative with 65-70% in extraction group. 38% of third mandibular molars have a poor prognosis for eruption in nonextraction group and only 14% for the pretreatment extraction group. **Key words**: THIRD MOLAR, POSTERIOR AVAILABLE SPACE, PREDICTION

Molarul de minte are o condiţie aparte în cadrul aparatului dento-maxilar, justificată, pe de o parte de caracteristicile sale evolutive, şi pe de altă parte de situaţiile clinice şi terapeutice în care joacă un rol semnificativ. În stabilirea planului de tratament ortodontic, un rol esenţial îi revine prognosticului de erupţie sau de incluzie al molarului de minte, în special cel mandibular, având în vedere complicaţiile la care poate da naştere, precum şi controversa legată de posibilitatea apariţiei înghesuirii tardive. În etiologia incluziei molarilor de minte mandibulari sunt incriminaţi mai mulţi factori: factori genetici, absenţa spaţiului posterior, direcţia de creştere mandibulară şi angulaţia molarului de minte.

Scopul studiului nostru este de a analiza o parte din factorii cu valoare prognostică pentru erupţia molarului de minte mandibular şi de a prezenta corelaţiile care se stabilesc între aceştia.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cu scopul de a evalua molarul de minte din punct de vedere al prognosticului de erupţie şi al influenţei sale asupra diagnosticului şi tratamentului anomaliilor dento-maxilare am ales un lot de studiu format din 250 de pacienţi, 171 de sex feminin şi 79 de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 11-25 de ani care au solicitat tratament ortodontic de specialitate în Clinica de Ortodonţie şi Ortopedie Dento-facială UMF Iaşi şi într-un cabinet privat în perioada 1999-2005. Selecţia cazurilor a fost făcută randomizat, fiind excluşi din studiu pacienţii cu malfomaţii faciale sau care au mai efectuat tratamente ortodontice în antecedente. Toţi pacienţii din lotul I au fost evaluaţi din

punct de vedere al molarului de minte utilizând foaia de observaţie clinică şi ortopantomografiile înainte de începerea tratamentului. Toate ortopantomografiile au fost realizate printr-o tehnică standardizată cu acelaşi aparat STRATO-X, coeficientul de magnificare fiind de 11,8%. Prelucrarea a fost realizată de către un singur medic. Ortopantomografiile au fost analizate la negatoscop şi trasate pe hârtie de calc cu un creion negru de 0,5 mm.

Prelucrarea ortopantomografiilor a presupus trasarea următoarelor structuri, linii şi puncte de referinţă:

1. Conturul molarului 3 mandibular dreapta-stânga
2. Ramul ascendent mandibular dreapta-stânga
3. Ramul orizontal mandibular dreapta-stânga
4. Unghiul goniac format prin unirea tangentelor la marginea inferioară a ramului orizontal şi marginea posterioară a ramului ascendent
5. Conturul molarului 2 mandibular dreapta-stânga
6. Diametrele mezio-distale ale molarului 3 mandibular drept (dLR) şi molarului 3 mandibular stâng (dLL) (fig. 1)
7. Diferenţa dintre distanţa de la faţa posterioară a molarului 2 mandibular drept/stâng la marginea anterioară a ramului ascendent şi diametrul mezio-distal al molarului 3 mandibular drept/stâng (ΔL şi ΔR).
8. Distanţa de la tangenta la faţa distală a molarului 2 mandibular la marginea anterioară a ramului ascendent, măsurată de-a lungul planului de ocluzie (DLR pentru partea dreaptă şi DLL pentru partea stângă) (fig. 2).

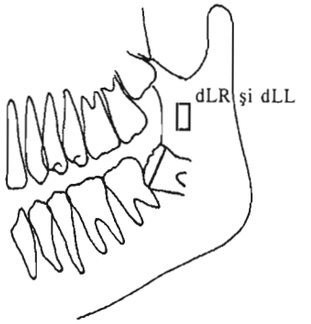


Fig. 1. dLR şi dLL - diametrul mezio-distal al molarului 3inferior drept/stâng pe ortopantomografie

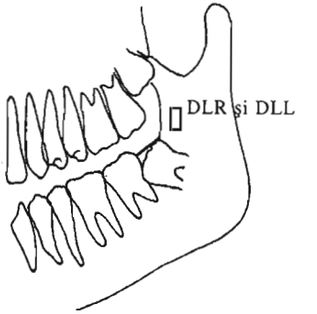


Fig. 2. DLR şi DLL - distanţa de la tangenta la faţa distală a molarului 2 inferior drept/stâng la marginea anterioară a ramului ascendent

REZULTATE

Lotul de studiu a fost format din 250 de pacienţi cu vârste cuprinse între 11 şi 25 de ani. Am ales vârsta de 11 ani ca vârsta minimă a pacienţilor cuprinşi în studiu în concordanţă cu studiile lui Nanda (1), Richardson (2), Silvestri (3), Venta (4) care au arătat că estimarea molarului 3 se poate face cu acurateţe după 11 ani, când acest dinte devine vizibil radiologic. Vârsta cronologică medie a pacienţilor din lotul I a fost de 13,96 ani. Au fost cuprinşi în studiu 171 de fete (68,4%) şi 79 de băieţi (31,6%).

O parte din pacienţii examinaţi (38 subiecţi) au prezentat extracţii de molar de minte inferior pretratament ortodontic, situaţie care va influenţa prognosticul de erupţie sau de incluzie al molarului de minte inferior.

Un parametru deosebit de important pentru prognosticul molarului de minte îl reprezintă spaţiul disponibil posterior, măsurat de la faţa distală a molarului 2 inferior la marginea anterioară a ramului ascendent.

Diferenţa dintre dimensiunea acestui spaţiu şi diametrul mezio-distal al molarului de minte inferior (ΔLR şi ΔLL) va decide şansele de erupţie ale molarului 3. Întrucât lotul nostru este format în mare parte de copii aflaţi în plină perioadă de creştere şi dezvoltare a aparatului dento-maxilar, am aplicat în continuare speranţa de creştere conform teoriei lui Merrifield care consideră că mandibula creşte anual de fiecare parte cu 1-1,5 mm (în funcţie de tiparul de creştere verticală) până la vârsta de 15 ani la fete şi 17 ani la băieţi. A rezultat astfel distanţa estimată şi aceasta va fi cea pe care o vom lua în calcul pentru aprecierea şanselor de erupţie ale molarului de minte (tab. I, II, fig. 3 şi 4).

DISCUŢII

Hattab (5), Bjork (6) şi Richardson (2) consideră că determinantul cel mai important pentru erupţia molarului de minte îl constituie spaţiul disponibil posterior. Autorii consideră că ortopantomografia oferă o imagine reală a dimensiunii acestui spaţiu şi că şansele cele mai mari de erupţie le au

TABELUL I

Diferenţa dintre spaţiul disponibil posterior drept şi diametrul meziodistal al lui 48 şi 38 pe ortopantomografie la pacienţii din lotul I fără extracţii pretratament

		Frequency	Percent			Frequency	Percent
Valid 48	< -2	81	37.7	Valid 38	< -2	84	39.1
	[-2, 0)	34	15.8		[-2, 0)	40	18.6
	=0	25	11.6		=0	15	7.0
	> 0	47	21.9		> 0	37	17.2
	Total	187	87.0		Total	176	81.9
Missing	System	28	13.0	Missing	System	39	18.1
Total		215	100.0		Total	215	100.0

TABELUL II

Diferenţa dintre spaţiul disponibil posterior drept şi diametrul meziodistal al lui 48 pe ortopantomografie la pacienţii din lotul I cu extracţii pretratament

		Frequency	Percent			Frequency	Percent
Valid 48	< -2	2	5.7	Valid 38	< -2	7	20.0
	[-2, 0)	5	14.3		[-2, 0)	4	11.4
	> 0	17	48.6		> 0	18	51.4
	Total	24	68.6		Total	29	82.9
Missing	System	11	31.4	Missing	System	6	17.1
Total		35	100.0		Total	35	100.0

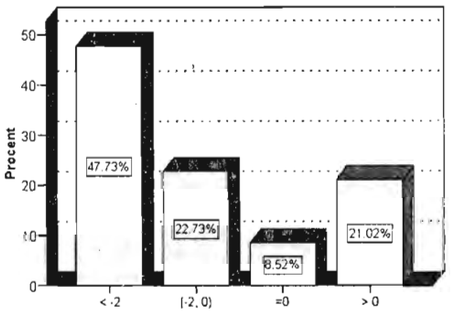


Fig. 3. ΔL în lotul fara extractii pretratament

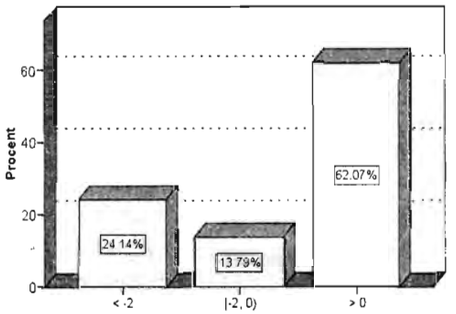


Fig. 4. ΔL în lotul cu extractii de molar 1

molarii de minte pentru care diferenţa dintre distanţa de la faţa distală a molarului 2 mandibular la marginea anterioară a ramului ascendant şi diametrul mezio-distal al molarului 3 este mai mare decât 0. În studiul de faţă în lotul de pacienţi fără extracţii dentare pretratament (N= 215), numai la 17,2% din pacienţi 48 are şanse mari de erupţie (ΔLR > 0); 38 are un prognostic bun de erupţie la 17% din pacienţi (ΔLL > 0)

Aproximativ 38% din molarii 3 mandibulari au o probabilitate mare de a rămâne impactaţi (ΔLR < -2, ΔLL < -2) în lotul de pacienţi fără extracţii pretratament.

Şansele de erupţie ale molarilor 3 la care Δ = 0 se reduc la 75% şi interesează 11,6% din molarii 3 mandibulari din cadranul 4 şi 7% din molarii 3 mandibulari din cadranul 3.

Când -2 < ΔL < 0, prognosticul de erupţie sau incluzie al molarilor de minte mandibulari ajunge la 30-50%, cu o probabilitate mai mare de incluzie. În lotul cu extracţii dentare pretratament se constată că raportul dintre procentele prezentate mai sus se inversează, în sensul că 65-70% din molarii de minte mandibulari, atât din cadranul 3, cât şi din cadranul 4 au 0 < Δ, ceea ce înseamnă un prognostic favorabil de erupţie din punct de vedere al spaţiului disponibil în zona posterioară a arcadei.

CONCLUZII

1. Erupţia molarului de minte mandibular este guvernată de mai mulţi factori .
2. Prognosticul de erupţie al molarului de minte mandibular este favorabil atunci când diferenţa dintre spaţiul disponibil posterior şi diametrul mezio-distal al molarului de minte inferior este pozitivă.
3. Şansele de erupţie ale molarului de minte cresc considerabil consecutiv extracţiei de molar 1 inferior din punct de vedere al spaţiului disponibil.

BIBLIOGRAFIE

1. Nanda RS, Meng H, Kapila S, Goorhuis J. Growth changes in the soft tissue facial profile. *Angle Orthod* 1990; 60: 177-190.
2. Richardson M. The etiology and prediction of mandibular third molar impaction. *Angle Orthodont* 1977; 47 (3): 165-172.
3. Silvestri AR. The unresolved problem of the third molar. Would people be better without it?. *JADA* 2003; 134: 450-455.
4. Venta I, Turtola L, Ylypaavalniemi P. Changes in clinical status of third molars in adults during 12 years of observation. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 386-389.
5. Hattab FN, Abu Alhaija ESJ. Radiographic evaluation of mandibular third molar eruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999: 9: 285-290.
6. Björk A, Jensen E, Palling M. Mandibular growth and third molar impaction. *Acta Odont Scand* 1956; 14: 231-272.

APORTUL EXAMENULUI CT ŞI AL RECONSTRUCŢIILOR 2D ŞI 3D ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR MASIVULUI FACIAL

Danisia Haba[1], Anca Indrei[2], C. Mihai[3], V. Costan[3], Violeta Trandafir[3], Ana Elena Petcu[3], Gabriela Dumitrescu[4], A. Iordăchescu[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Radiologie
2 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
3 Disciplina de Chirurgie Maxilo-facială
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Treime" Iaşi
4 Laboratorul de Anatomie patologică
5 Centrul de diagnostic Explora-Rx

CT EXAM AND 2D AND 3D RECONSTRUCTIONS IN FACIAL TUMORS DIAGNOSIS (Abstract): This study presents the CT imaging of a group of maxillofacial tumors that include benign tumors and primary and secondary malignant processes. **Material and method**: All patients were CT explored with and without intravenous contrast, using specific head and neck protocols. **Results**: We studied the topography of the tumors, their impact on neighborhood regions and post-treatment results. The diagnostic of all patients had histological confirmation. In maxillofacial tumors and tumor-like diseases, 3D imaging was significantly superior to 2D axial imaging in showing the tumor shape and spatial relationships between tumors and surrounding structures. Two dimensional imaging and MPR imaging were excellent to reveal internal structure and pathological changes of tumors. 2D imaging and MPR imaging also achieved better results in showing tumors extended to soft tissues. **Key words**: MAXILLO-FACIAL TUMORS, CT, 2D, 3D IMAGING

Examenul CT realizat la pacienţi cu suspiciune clinică de tumoră maxilo-facială poate orienta spre o patologie variată, incluzând leziuni tumorale benigne sau maligne, leziuni congenitale, procese inflamatorii sau leziuni vasculare (1). Toate aceste afecţiuni, frecvente sau rare, situate la nivelul masivului facial pot fi rapid evidenţiate de un examan CT spiral realizat nativ şi cu produs de contrast, urmat de reconstrucţii bidimendionale sau tridimensionale. În cazul afecţiunilor vasculare examenul trebuie completat cu un examen angio-CT. Această tehnică permite vizualizarea simultană a anevrismului sau a componentelor arterială şi venoasă ale fistulei, precum şi a extensiei malformaţiei intracranian, în parenchimului cerebral adiacent.

Prezentăm importanţa examenului CT spiral, cu secţiuni fine axiale care permit obţinerea de reconstrucţii bidimensionale 2D (multiplanar reconstruction-MPR, maximum intensity projection-MIP) şi de reconstrucţii multiplanare 3D (surface shaded display-SSD sau direct volume rendering-dVR) utile pentru stabilirea corectă a diagnosticului şi tratamentului diferitelor leziuni tumorale sau pseudotumorale maxilo-faciale. Leziunile descoperite clinic şi evidenţiate imagistic au fost analizate în vederea stabilirii diagnosticului şi a managementului terapeutic, dar confirmarea diagnosticului clinico-imagistic este rezultatul examenului anatomo-patologic.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au analizat dosarele clinice, imagistice şi rezultatul anatomo-patologic la un număr de 79 pacienţi exploraţi clinic în Clinica de Chirurgie maxilo-facială din Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Spiridon" şi imagistic în Clinica Radiologie II din Spitalul Clinic de Urgenţă "Sfânta Treime" Iaşi în perioada ianuarie 2002-februarie 2007 şi în Centrul de diagnostic Explora-Rx în perioada noiembrie 2005-septembrie 2007.

Au fost selectaţi doar pacienţii care după examenul CT efectuat cu aparatele Philips Aura şi/sau Siemens Emotion, au fost operaţi sau biopsiaţi şi care aveau rezulatele anatomo-patologice. Protocoalele de explorare CT au variat în funcţie de aparatul utilizat şi de regiunea explorată. Pentru masivul facial s-au folosit achiziţii spirale cu secţiuni de 3 respectiv de 1,5 mm, cu intervale de 1 mm, reconstruite la 1-1,5 mm. Explorarea cerebrală supraorbitară a fost realizată cu secţiuni de 3 mm şi intervale de 7mm. Studiul CT a fost urmat de analiza imaginilor sursă cât şi a reconstrucţiilor bidimensionale (2D) (multiplanar reconstruction-MPR, maximum intensity projection-MIP) şi a celor tridimensionale (3D) (tip surface shaded display-SSD, sau direct volume rendering-dVR).

REZULTATE

Cei 79 de pacienţi, 33 femei şi 36 bărbaţi, prezentau simptome variate şi aveau vârste cuprinse între 10 şi 83 de ani.

Explorarea computertomografică a evidenţiat următoarele leziuni maxilo-faciale: 64 carcinoame epidermoide, 2 chisturi dentigere, 4 chisturi periapicale, 2 displazii fibroase, 2 fibroame odontoide, 2 fibroame cemento-osifiante, 2 fibrosarcoame, şi un rabdomiosarcom. Am putut analiza imagistic morfologia şi topografia tumorii sau formaţiunii chistice, delimitarea netă sau imprecisă a tumorii şi evalua exact liza osoasă, cât şi extensia în canalul dentar inferior. Imaginile directe axiale şi reconstrucţiile bi- sau tridimensionale au permis, în ansamblu, analiza leziunii şi a căilor de extensie, dar nu au permis stabilirea naturii leziunii decât în câteva cazuri, care s-au dovedit corect apreciate şi identice cu rezultatul anatomo-patologic.

În cele 79 de cazuri studiate examenul CT a evidenţiat: originea leziunii: intrasinusală (n=56 cazuri), mandibulară (n=15 cazuri) sau de masiv facial (n=4 cazuri). Concomitent am constatat extensia formaţiunii tumorale în orbită (n= 24 cazuri), în fosa pterigo-palatină şi infratemporală (n=17 cazuri), dar şi intracranian (n=3 cazuri), sau în canalul dentar inferior (n= 4 cazuri).

La toate cele 64 carcinoame epidermoide studiate, cu origine în sinusul maxilar am constatat pre-operator o extensie posterioară în fosa infratemporală: cu interesarea fosei pterigo-palatine în 44 cazuri, când apare liza lamei verticale a osului palatin (n=43), lărgirea şi ocuparea de catre extensia tumorala a conţinutului fosei sau cu infiltrarea grăsimii din regiunea retro-zigomato-maxilară, cu distrucţia peretelui posterior al sinusului maxilar (n=44). Doar 25 din aceste cazuri au avut extensie şi în regiunea muşchilor pterigoidieni, în timp ce distrucţia pereţilor sinusali dar şi a procesul pterigoid şi apofizelor sale a fost mult mai numeroasă (n=31 cazuri), iar a marii aripi a sfenoidului în numai 18 cazuri. În plus am constatat la aceste leziuni o extensie superioară fie către etmoid (n=40) şi fosele nazale (n=40), fie către orbită cu infiltrarea fisurii orbitare inferioare (n=32) şi a ambelor fisuri orbitare (n=15). Este interesant că mulţi din aceşti pacienţi au avut o simptomatologie puţin specifică, neglijată şi au fost iniţial la un examen oftalmologic pentru o uşoară exoftalmie care, nefiind de cauză oculară, a orientat pacientul către un

control în Clinica de Chirurgie Maxilo-facială. Acolo examenul clinic a evidenţiat existenţa formaţiunii intrasinusale, însoţită de o extensie palpabilă intraorală sau în regiunea maseterină. Un număr limitat din aceşti pacienţi prezentau la examenul clinic parestezii sau trismus (n=5), majoritatea aveau obstrucţie nazală unilaterală (n=46), episoade de epistaxis (n=7), fractura ramului orizontal a mandibulei (n=1), exoftalmie (n=32) sau cefalee rebelă la tratament (n=37). Majoritatea tumorilor, dar şi a pseudo-tumorilor, aveau în momentul explorării CT o talie voluminoasă, iar simptomatologia mult timp săracă a dus la un diagnostic întârziat. Examenul CT a putut evidenţia extensia formaţiunii, rapoartele cu elementele vasculare, cu canalul dentar inferior sau cu structurile nervoase în care au avut sau nu o extensie directă sau peri-

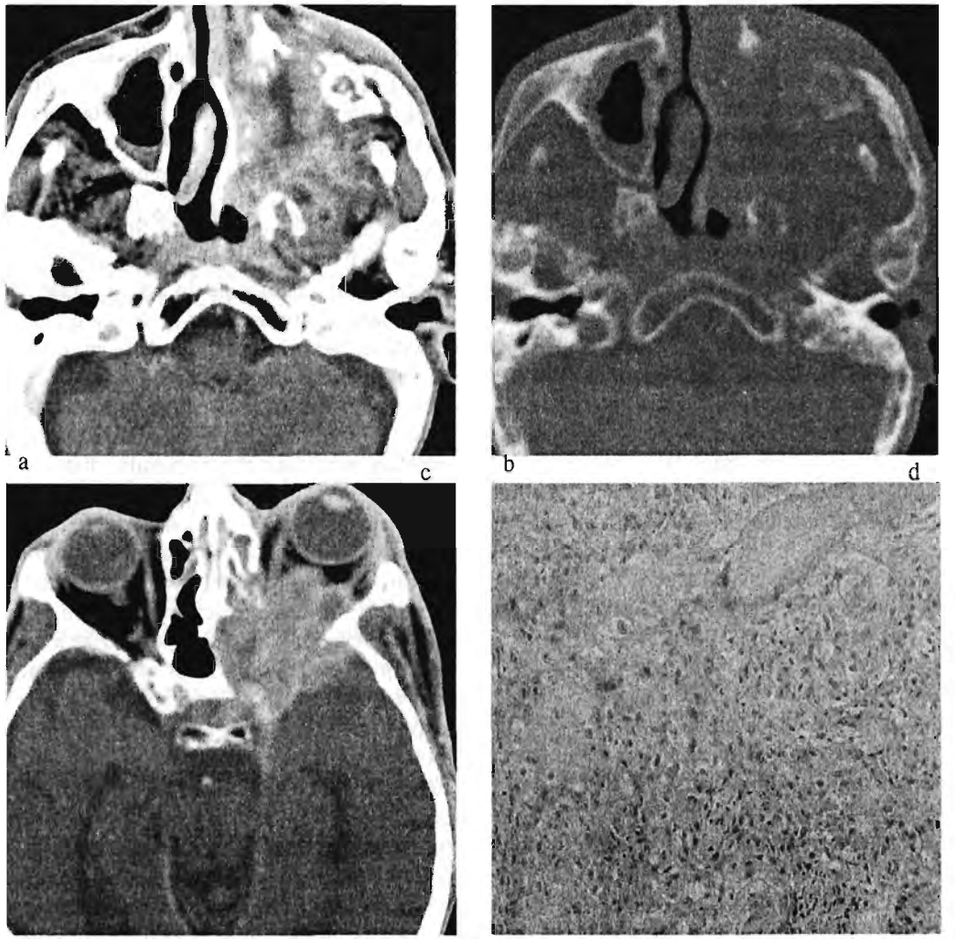


Fig. 1. Carcinom scuamos nediferenţiat al sinusului maxilar stâng : CT axial în fereastră de părţi moi a), c), - tumora iodofilă este extinsă în FIT, fosa nazală, etmoid, orbită şi intracranian ; b) CT axial în fereastră de os- tumora lizează pereţii sinusului maxilar, fosei nazale, apofizei pterigoide şi marea aripă a sfenoidului. d) coloraţie HE (x100 HE)

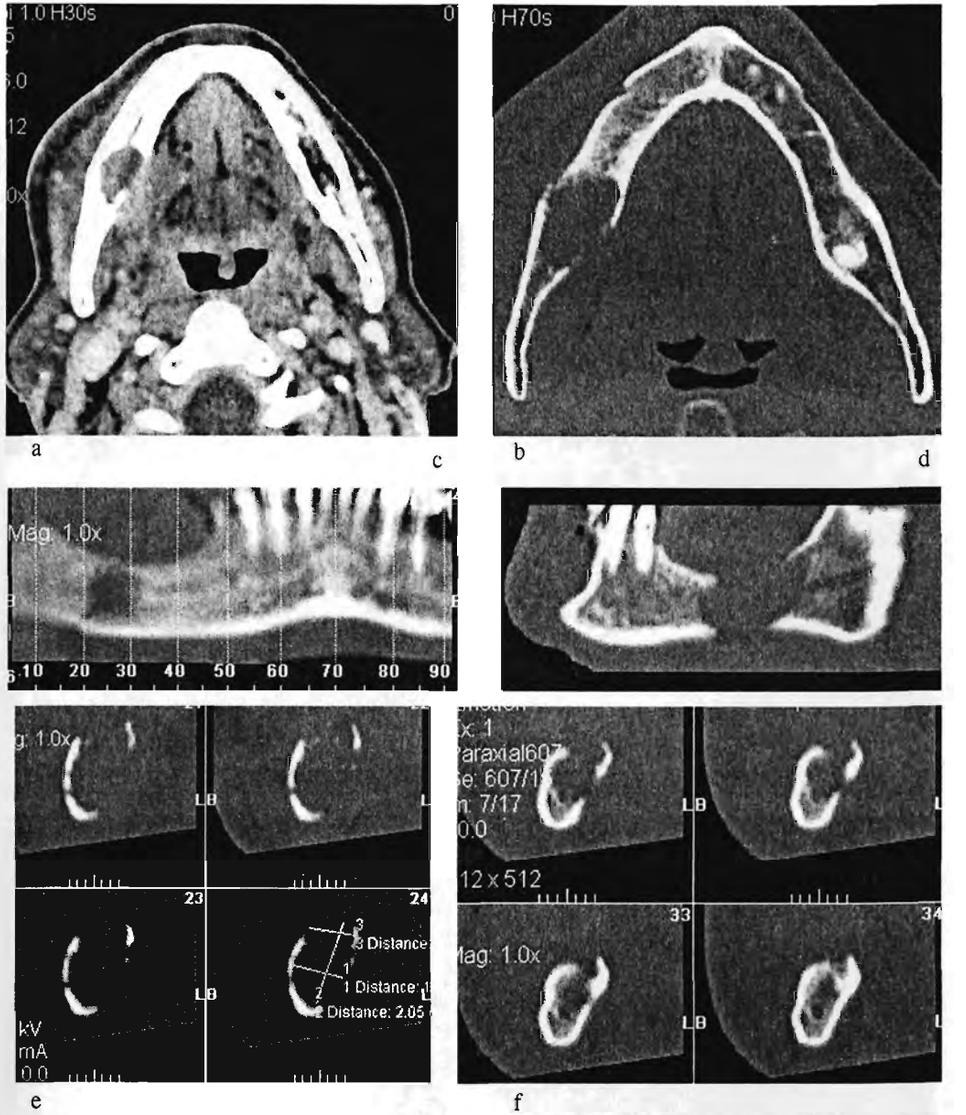


Fig. 2. Carcinom scuamos moderat diferenţiat la mandibulă ; femeie, 57 ani cu leucoplazie severă în cavitatea orală, durere şi fractură recent apărută. a) CT axial în fereastră tisulară postcontrast evidenţiază formaţiunea tumorală moderat idofilă care disreuge osul şi se extinde intraoral şi vestibular ; b) secţiunea axială în ferastră de os evidenţiază distrucţia anfractuasă a corticalei mandibulare. c,d) Reconstrucţiile 2D panoramică şi sagitală evidenţiază traiectul neregulat de fractură care traversează partea vestibulară a formaţiunii tumorale şi întinderea mezio-distală a formaţiunii. e,f) Reconstrucţiile oblic-transversale sau paraxiale permit realizarea masurătorilor exacte ale formaţiunii tumorale şi evidenţiază extensia din aproape în aproape a tumorii până în canalul dentar cu distrucţia conturului superior al acestuia

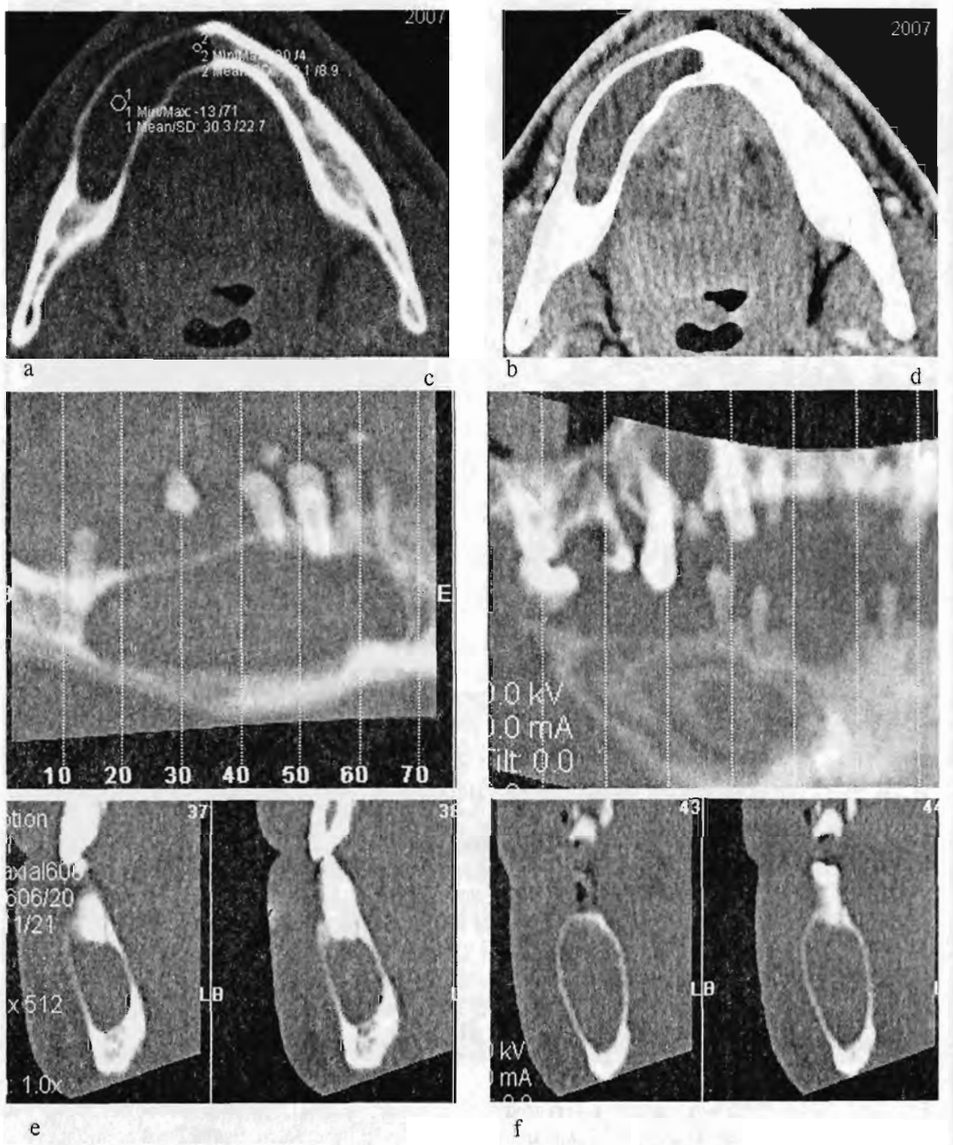


Fig. 3. Chist osos solitar, la nivelul hemimandibulei stângi descoperit întâmplător. a, b) CT axial în fereastră de os (a) şi tisulară (b) care evidenţiază o densitate lichidiană intrachistică fără priză de contrast şi care care nu distruge corticala osoasă. c, d) Reconstrucţiile panoramice efectuate au relevat întinderea mezio-distală şi vestibulo-lingual a chistului care împinge canalul dentar decliv. Putem observa alte trei chisturi periapicale dezoltate la maxilar în jurul apexurilor dentare 12, 24 şi 26, toate având aspect de resturi radiculare. e, f) Reconstrucţiile oblic transversale în lungul axului dentar evidenţiază chistul cu pereţi fini, regulaţi, delimitarea neta a corticalei canalului dentar şi fina rizaliză periapicală la 34

neurală, deosebit de importante pentru stabilirea deciziei terapeutice realizate pre sau post biopsie sau endoscopie.

DISCUŢII

Carcinoamele epidermoide au fost numeroase, voluminoase şi descoperite toate târziu, când prezentau extensii orbitare, în masivul facial, la baza craniului şi uneori intracranian (fig.1).

Alteori carcinomul epidermoid a fost semnalat de parariţia unei fracturi mandibulare, moment în care examenul CT a evidenţiat o voluminoasă extensie în canalul den-

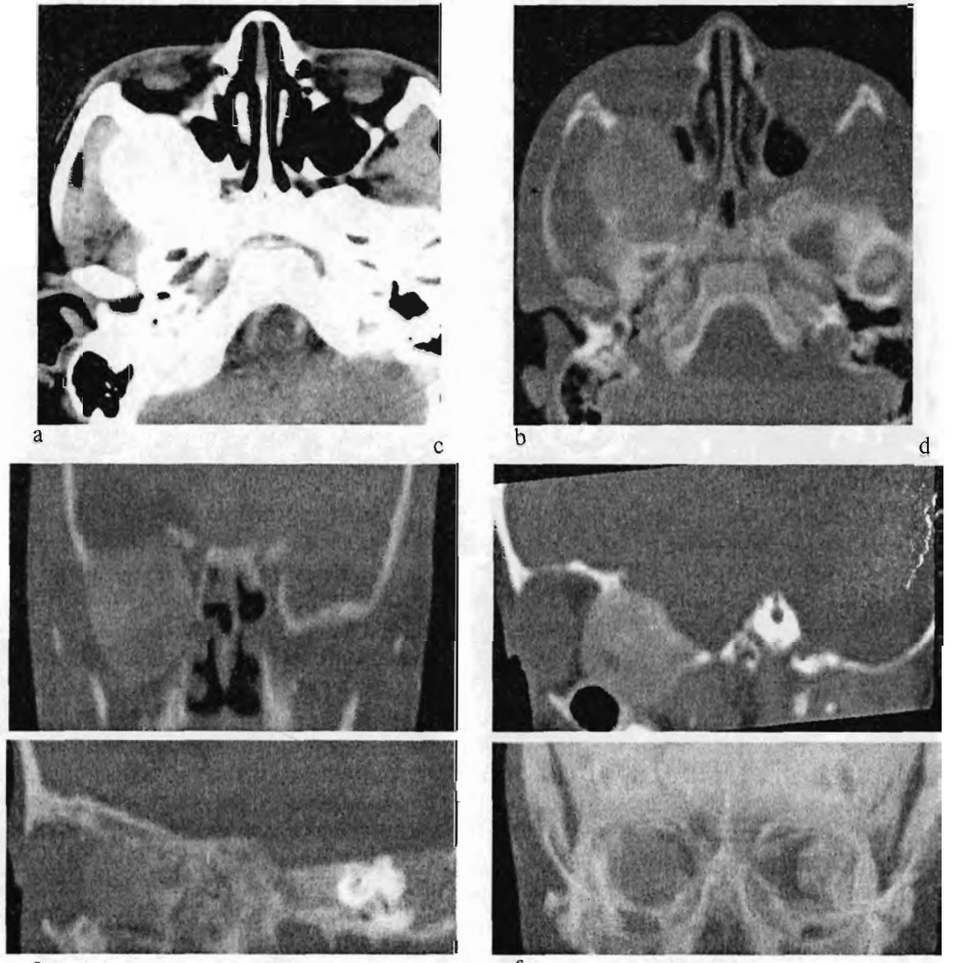


Fig. 4. Displazie fibroasă. CT axial în fereastră de părţi moi (a) şi de os (b) şi reconstrucţiile 2D sagitale (c) şi coronale (d) evidenţiază îngroşarea peretelui postero-intern al orbitei drepte prin remanierea osoasă a aripii sfenoidului şi parţial a osului temporal drept, cu exoftalmie, îngustarea fisurii orbitare inferioare, modificările osoase sfenoidale drepte şi de diametru al canalului nervului optic drept ; e, f Reconstrucţii 3D, în mod SSD, sagitale şi frontale, evidenţiind modificările osoase sfenoidale drepte şi ale orbitei drepte şi a canalului nervului optic drept

tar inferior dar şi în mucoasă cavităţii orale (fig. 2.) Aceste extensii au putut fi demonstrate pe secţiunile fine axiale directe analizate în fereastră de părţi moi şi de os, iar extensia în canalul dentar se vede pe toată întinderea ei folosind atât reconstrucţia 2D sagitală, cât şi reconstrucţia cu softul Dental CT, în mod panoramic şi oblic-transversal sau paraxial (fig. 2).

Interesante au fost 3 din cele 10 cazuri de formaţiuni chistice mandibulare al căror aspect voluminos au orientat clinicienii spre o formaţiune tumorală malignă, care imagistic a fost infirmată, iar apoi examenul anatomopatologic a fost concludent pentru o formaţiune chistică periapicală sau solitară, post-traumatică. Examenul CT realizat nativ şi post contrast a evidenţiat la unul din aceste cazuri o imagine radiotransparentă, expansivă în mandibulă, care vine în contact cu apexul dentar 34 şi care se întinde distal şi mezial, dar fără a distruge

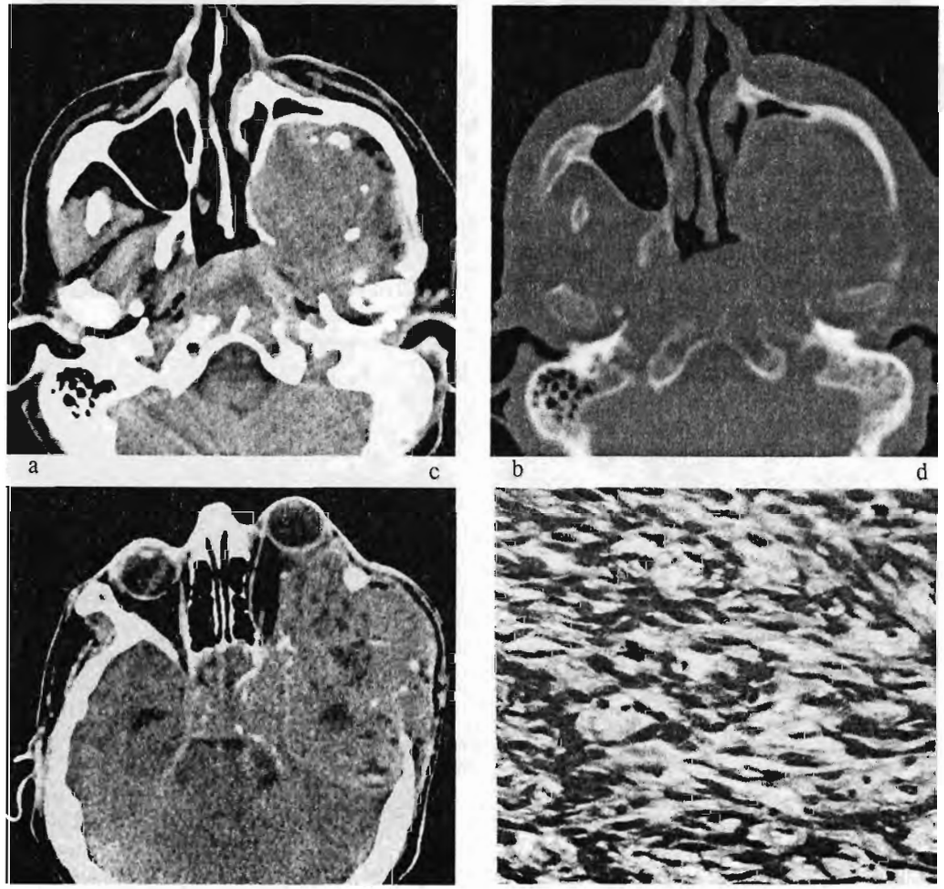


Fig. 5. Fibrosarcom maxilar stâng extins intraorbitar si intracranian-selar şi paraselar CT axial post contrast în fereastră de părţi moi şi de os evidenţiază o leziune gigantă neomogenă, moderat iodocaptantă, cu liză importantă a structurilor osoase vecine şi invazie orbitară, extra- şi intracraniană, determinând exoftalmie importantă şi deplasând medial nervul optic stâng, dar şi distrucţie osteolitică a unei bune părţi din baza craniului şi a treimii anterioare a osului temporal stâng. Fibrosarcom (HE x90)

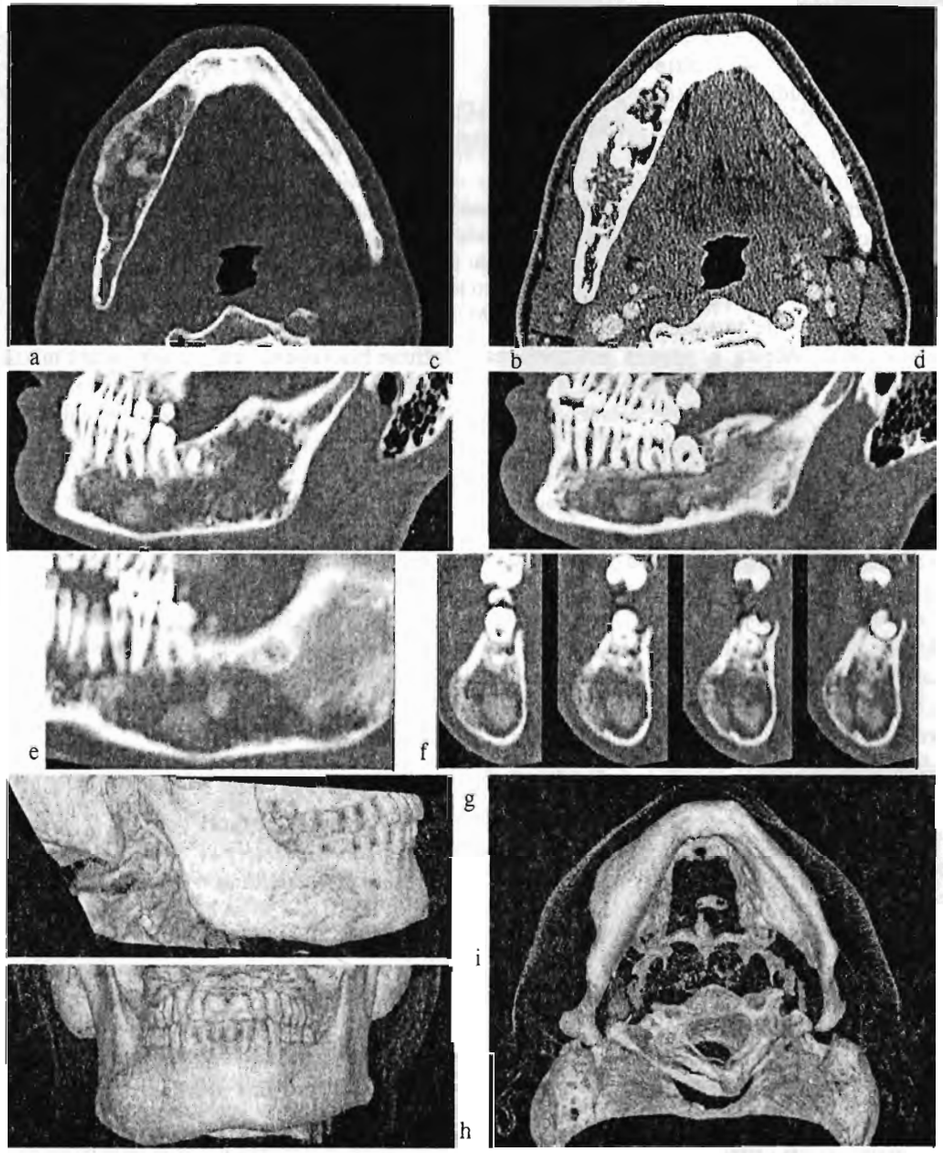


Fig. 6. Fibrom cemento-osifiant. Bărbat de 22 ani cu deformare prin creştere nedureroasă a ramului orizontal al mandibulei. a,b CT axial post contrast, fereastră de os şi parenchim evidenţiază leziunea extinsă în regiunea premolară dreaptă, care împinge şi subţiază corticala. Ea este heterogenă, are limte flou, nu este iodofilă şi conţine in interior zone dense, neregulate. c,d Reconstrucţii 2D sagitale care permit studierea raportului leziunii cu canalul dentar şi apexul molarilor. e,f Reconstrucţii panoramice şi paraxiale care arată extensia intramandibulară, integritatea canalului dentar şi a apexurilor dentare. g,h,i Imaginile 3D VRT arată deformarea osoasă şi integritatea grăsimii perimandibulare

corticala osaosă şi care a determinat deplasarea inferioară către marginea bazilară a canalului dentar (fig. 3). Anatomopatologic s-a stabilit că era un chist solitar osos, post-traumatic.

Un alt caz interesant a fost al unei fetiţe de 10 ani care prezenta exoftalmie, uşoară scadere a acuităţii vizuale şi deformare facială. Ea avea la examenul fundului de ochi uşor edem papilar la nivelul ochiului drept, motiv pentru care se solicită un examen CT în urgenţă. Acesta a permis evidenţierea leziunii şi a limitelor ei, fapt care a dus la evocarea diagnosticului de osteochondrom de aripă sfenoidală dreaptă. Analiza în detaliu a leziunilor, cât şi a reconstrucţiilor 2D şi 3D a evocat posibilitatea existenţei unei displazii fibroase cranio-faciale. Examenul CT a evidenţiat îngroşarea focalizată osoasă a marii şi micii aripi a sfenoidului drept care au un aspect heterogen, cu zone hiper şi izodense (fig. 4). Remodelarea osoasă are un aspect "de sticlă mată", fără distrucţie a corticalei osoase dar cu extindre către osul temporal la nivelul suturilor şi cu reducerea dimensiunilor fosei orbitare inferioare şi a orbitei drepte.

Am întâlnit şi 2 cazuri de leziune tumorală de mari dimensiuni cu punct de plecare la nivelul sinusului maxilar, dar cu o voluminoasă extensie orbitară şi intracraniană, care s-a prezentat la examenul clinic pentru exoftalmie, sindrom cefalgic şi de sinus cavernos. Examenul CT a demostrat existenţa unei neoformaţie de dimensiuni mari, moderat iodofile, cu zone de necroză intratumorală, mici calcificări şi dezvoltare importantă atât în sinusul maxilar cât şi intraorbitar, intracranian, selar, para şi lateroselar în sinusul cavernos. Tumora a putut fi caracterizată din punct de vedere al structurii şi al extensiei masive intraorbitare şi intaracraniene, dar examenul anatomo-patologic a fost cel care a stabilit că leziunile sunt datorate unui fibrosarcoam.

Un pacient de 22 de ani prezenta o deformare nedureroasă (fig. 6) a hemimandibulei drepte. Examenul CT evidenţiază o leziune heterogenă, cu o componentă mixtă situată la nivelul porţiunii orizontale a hemimandibulei drepte, cu o expansiune evidentă a mandibulei, care işi dublează grosimea, dar fără infiltrare a canalului sau rizaliză patologică a apexurilor dentare. Leziunea avea în interior zone cu densităţi cuprinse între 50 şi 800 unităţi Haunsfield, unele confluate, amorfe şi fără limite nete. S-a emis imagistic posibilitatea existenţei unui fibrom cemento-osifiant sau fibrom odontogenic. Examenul anatomo-patologic a dovedit că leziunea era un fibrom cemento-osifiant.

CONCLUZII

Examenul CT spiral permite o analiză rapidă, precisă şi corectă a leziunilor tumorale sau pseudotumorale maxilo-faciale, o evaluare precisă a extensiei leziunilor, a recidivelor şi o orientare către un diagnostic imagistic care poate fi confirmat sau infirmat histopatologic. Leziunile masivului facial sunt variate şi necesită o explorare clinică şi imagistică precisă pentru a stabili corect managementul terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. Larheim TA, Westesson PL. *Maxillofacial Imaging*. Berlin: Springer, 2006.
2. Weber AL. Imaging of cysts and benign odontogenic tumors of the jaw. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 1992; 4 (1): 65-110.
3. Harnsberger et al. Diagnostic imaging. Head and Neck, AMIRSYS, 2004
4. Duverneuil NM, Chiras J. *Imagerie maxillo-faciale*. Paris: Flammarion, 1997
5. Paraboz Ch, Peynegre R. Les tumeurs des cavites sinusiennes. In: *Les sinus de la clinique a l'image*. Ed. Sauramps Medical, 2001.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

EFFECTS OF *OCIMUM BASILICUM* L. EXTRACT ON EXPERIMENTAL ACUTE INFLAMMATION

Daniela Benedec[1], Alina Elena Pârvu[2], Ilioara Oniga[1], Anca Toiu[1], Brînduşa Tiperciuc[1]
"I. Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
1 Department of Pharmacognosy
2 Department of Pathophysiology

EFFECTS OF *OCIMUM BASILICUM* L. EXTRACT ON EXPERIMENTAL ACUTE INFLAMMATION (Abstract): Our study investigated the effects of *Ocimum basilicum* L. tincture (1 : 10) in acute inflammation induced with turpentine oil (i.m. 0.6 ml/100 g b.w.) in Wistar male rats. **Material and methods**: The results were compared with those from a positive control group with experimental inflammation and a group treated with diclofenac (30 mg/100 g b.w.). The effects were assessed by measuring total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage, a test of *in vitro* phagocytosis, and the evaluation of nitric oxide synthesis by measuring the metabolites, nitrites and nitrates, and the co-product citrulline. **Results**: *Ocimum basilicum* tincture significantly reduced the total leukocyte count, monocyte percentage, activation of circulating phagocytes, but had a slight inhibitory effect on NO synthesis. Compared to diclofenac, *Ocimum basilicum* tincture had a smaller inhibitory effect on all tested parameters. **Conclusion**: the tested *Ocimum basilicum* tincture has important anti-inflammatory effects on bone marrow acute phase response and a reduced one on NO synthesis. **Key words**: *OCIMUM BASILICUM,* INFLAMMATION, NITRIC OXIDE, PHAGOCYTOSIS

Ocimum basilicum L. (*Lamiaceae*), sweet basil, is an annual species, original from Asia, cultivated in all the Mediterranean and tropical countries. In Romania it is frequently cultivated for alimentary, medicinal, ornamental and religious purposes. *Basilici herba* contains: essential oil, polyphenols, triterpenic acids, phytosterols (1, 2). Data from traditional and scientifically phytotherapy show that *Basilici herba* have been used for its antispasmodic, antiseptic, anti-inflammatory, antioxidant, adaptogen, antiulcer and antihelmintic properties (1, 2,3,4,5).

Nowadays, there is known an important number of plants containing active principles with antiinflammatory activity. Chemically, these are glycosidic structures, flavonoides and saponines. Generally, it is recommended to use them as teas and total extracts (1,2,3). Considering these aspects, it was studied the effect of tincture (1 : 10 in ethanol 70^0) of *Basilici herba* on the acute inflammatory process.

MATERIALS AND METHODS

Animals (adult male Wistar rats), weighing 160 to 200 g, 8-12 weeks of age, supplied by the Animal Breeding Facility of the University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, were housed in temperature-controlled rooms, with 12 : 12 hours light : dark cycle and received water and food *ad libitum*.

Experimental inflammation and animal treatments were conducted in accordance

with the legislation governing experimentation on animals. There were three groups (10 animals per group): one positive control group with untreated inflammation (INFL), a group with inflammation treated with *Basilici herba* tincture (OCIM) and a group treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac (DIC).

The experimental acute inflammation was induced by injecting oil of turpentine (0.6 ml/100 g b.w.) into the rat's right hind paw. *Basilici herba* tincture and diclofenac (30 mg/100 g b.w.) were suspended in 1 ml carboxymethylcelullose 0.5% with an ultrasound bath (ELMA T420) and were administrated i.p. Animals were killed by decapitation. Blood samples were taken from the retro-orbital sinus, 24 h after turpentine administration, on an EDTA solution: the samples were used for evaluating *in vitro* phagocytosis, total leukocyte count, differential leukocyte count expressed as a percentage. Samples without anticoagulant were used for serum nitrite and nitrate measurements (6,7,8,9).

Chemicals: Oil of turpentine (CARLO ERBA REAGENT), EDTA (INC), Türk solution (MERCK), May-Grünwald-Giemsa (MERCK), ethylenediamine dihydrochloride (MERCK), sulphanilamide (MERCK), vanadium chloride (VCl_3) (MERCK), sodium nitrite (MERCK), suspention of *Escherichia coli* $4x10^3$ germs/ml in saline solution 0.9% produced in the Microbiology Laboratories of the School of Medicine Cluj-Napoca.

Total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage: For total leukocyte count a blood sample dilution 1 : 10 in Türk solution was prepared in a Potain leukocyte-dropper. The count was performed with an optical microscope (OLYMPUS), using a Bürcker-Türk counting-chamber. Differential leukocyte count expressed as a percentage was carried out on May-Grünwald-Giemsa stained smears (8).

Test of *in vitro* phagocytosis: This test was described by Ward H.K., Enders J.F. (1933). 20 μl suspension of *Escherichia coli* was incubated at 37°C with 0.2 ml blood taken on EDTA, for 20 min., under slow rotation conditions. The samples were used for smears, stained May-Grünwald-Giemsa, on which we calculated: the Phagocytosis Index (PI) = number of phagocytes/100 leukocytes and Phagocytes Activity (PA) = number of germs phagocyted by 100 leukocytes (8).

Nitrite and nitrate determination: Serum was deproteinized before NO metabolite analysis. Nitrite/nitrate levels were measured using the Griess assay as described previously. Briefly, 100 μl of VCl_3 were added to 100 μl of sample, followed immediately by the addition of the Griess reagents (50 μl sulphanilamide and 50 μl ethylenediamine dihydrochloride). We kept the solution 30-45 min. at room temperature and the absorbance was measured at 540 nm using a spectrophotometer (CECIL 3021) (9,10,11).

Statistical analysis: All data represent the mean of at least three independent experiments. The values are expressed as mean ± standard deviation. The statistical differences between groups were made using the ANOVA test. 5% level of statistical significance was accepted in all experiments.

RESULTS

The results from the treated group with *Ocimum basilicum* tincture were compared with the control group (INFL) and with the diclofenac treated group (DIC) values, for the assessment of the anti-inflammatory effect.

Total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as percentages

By the total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage we appreciated the effect of the *Ocimum basilicum* tincture on the bone marrow acute phase response. After the experiment time, compared to the control group (INFL) and to the DIC group, the tested extract induced a significant decrease in the total leukocyte count ($p<0.0001$) (fig. 1).

Analysing the results from the differential leukocyte count expressed as percentage in the *Ocimum basilicum* treated group, we found that the total leukocyte count changes were induced by the decrease of the phagocytes percentages, respectively polymorphonuclear neutrophils and monocytes ($p<0.01$) (fig. 2).

Test of in vitro phagocytosis

In this test PI expresses the rate of phagocyte cells activation from all circulating leukocytes and PA evaluates the level of phagocytes activity. Compared to the control group, *Ocimum basilicum* administration reduced PI and PA very significantly ($p<0.0001$), but compared to the diclofenac group the efect was smaller ($p<0.01$) (fig. 3, 4).

Serum nitrites and nitrates

Nitrite/nitrate levels in *Ocimum* treated group were slightly smaller than those in the INFL control group ($p<0.05$). Compared to the diclofenac (DIC) group, the effect of *Ocimum basilicum* on the nitrite/nitrate concentration was significantly smaller ($p<0.0001$) (fig. 5).

DISCUSSION

In this study we investigated the effect of *Ocimum basilicum* tincture on an experimental acute inflammation. Inflammation is the body's response to cell injury at biochemical level. It is a cascade of changes that continues as long as the tissue injury persists. The inflammatory mediators acti-

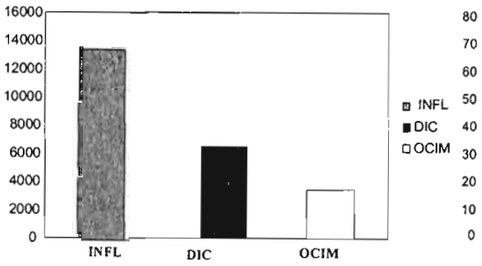


Fig. 1. Effect on total leukocyte count

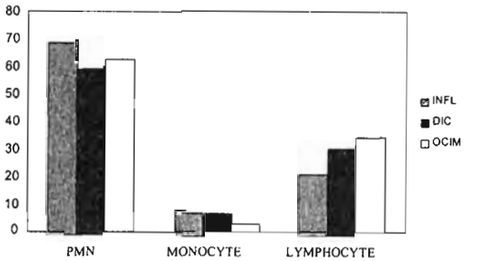


Fig. 2. Effect on differential leukocyte count

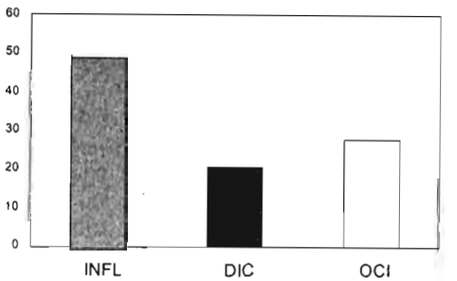


Fig. 3. Test of *in vitro* phagocytosis (PI)

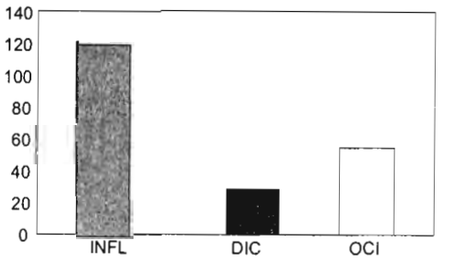


Fig. 4. Test of *in vitro* phagocytosis (PA)

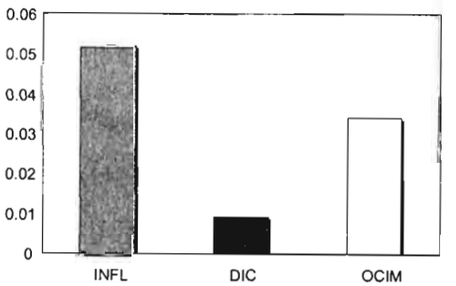


Fig. 5. Effect on serum nitrites and nitrates

vate local and systemic responses. The bone marrow acute phase response is part of the systemic response. It is activated by inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α), and consists of an increased leukocytes production, most phagocytes. *Ocimum basilicum* tincture reduced the bone marrow acute phase response very significantly by decreasing both types of phagocytes, polymorphonuclear neutrophils and macrophages. It is important that this systemic anti-inflammatory effect was stronger than that of the diclofenac.

In acute inflammation phagocytes are the most important effectors cells. Phagocytosis abnormalities (deficiencies or excesses) are not beneficial because they may activate a cycle of injury in itself, like the domino effect. That is why the inhibitory properties of *Ocimum basilicum* tincture on blood phagocytes by reducing PA and PI is an important anti-inflammatory effect.

Lately NO has received much attention because its wide range of biological effects. Physiologically, NO serves both intracellularly as a second messenger that responds to activation of plasma membrane receptors and extracellularly as a paracrine factor that carries the information between cells. Pathologically NO excess is cytodestructive. In contrast to conventional signaling ligands such as cytokines, hormones, neurotransmitters which function through specific interactions with receptors, the ultimate action of NO in biological systems is dictated by its chemistry. Moreover, NO and the reactive nitrogen oxide species (RNOS) derived from NO can interact with a wide variety of biochemical targets to elicit diverse biological direct and indirect effects. Direct effects are those chemical reactions in which NO reacts directly with a biological target molecule. Indirect effects of NO occur during pathophysiological and toxicological events (8,9,12).

In an indirect effect NO reacts with molecules such as superoxide (O_2^-) or molecular oxygen (O_2) forming intermediate RNOS *prior* to the reaction with a final target. These RNOS can alter a wide range of biological macromolecules such as proteins, lipids and DNA and are thought to play a pivotal role in NO mediated cell death. In general, NO chemistry is governed by indirect effects only when the local concentration of NO is high (> 1 μM) and sustained for prolonged periods of time. These attributes characterize NO production catalyzed by the inducible isoenzyme, iNOS, suggesting that indirect effects are most likely to occur in the vicinity of activated macrophages or other cells expressing iNOS after immunostimulation and in disease states (8,9,11,12).

The inhibitory effect of *Ocimum basilicum* tincture on NO synthesis was less important than that on phagocytosis. That showed that the tested plant extract inhibits other effectors mechanisms of the phagocytes too, not only NO synthesis.

CONCLUSIONS

Ocimum basilicum tincture has an anti-inflammatory effect, by decreasing the bone marrow acute phase response and the phagocytes activity.

Ocimum basilicum tincture has small inhibitory effect on NO synthesis.

Further studies have to demonstrate which of the chemical compounds from *Ocimum basilicum* tincture are most important for the anti-inflammatory effects.

REFERENCES

1. Bruneton J. *Pharmacognosy. Phytochemistry. Medicinal Plants*. Paris: Ed. TEC&DOC, 2001, 526.
2. Ciulei I, Grigorescu E, Stănescu U. *Plante medicinale, Fitochimie şi Fitoterapie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993, 232-234.
3. Singh S. Comparative evaluation of antiinflammatory potential of fixed oil of different species of *Ocimum* and its possible mechanism of action. *Indian Exp Biol* 1998; 36 (10): 1028-1031.
4. Gulcin I, Elmastas M, Aboul-Enein HY. Determination of antioxidant and radical scavenging activity of Basil (*Ocimum basilicum* L. Family *Lamiaceae*) assayed by different methodologies. *Phytother Res* 2007; 21 (4): 354-361.
5. Jayasinghe C, Gotoh N, Aoki T, Wada S. Phenolics composition and antioxidant activity of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.). *J Agric Food Chem* 2003; 51 (15): 4442-4449.
6. Pârvu AE, Pârvu M, Manea LP, Tămaş M, Leoca I. Efectul extractului fluid hidroalcolic de *Salvia glutinosa* asupra căii L-arginina-oxid nitric. *Clujul Medical* 2003; 2: 372-377.
7. Boyde T, Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. *Analytical Biochemistry* 1980; 107: 424-431.
8. Pârvu AE, Dorofteiu M, Pleşca-Manea L, Puia M. Influenţa sistemului L-arginină-oxid nitric asupra procesului inflamator. *Sibiul Medical* 1998; 9 (1): 46-49.
9. Pârvu AE, Pârvu M, Pleşca-Manea L. Efectele inducerii sintezei de oxid nitric asupra organismului. *Clujul Medical* 2003; 3: 537-542.
10. Miranda K, Espey M, Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite, nitric oxide. *Biol Chem* 2001; 5 (1): 62-71.
11. Evans C. Nitric oxide: what role does it play in inflammation and tissue destruction. *Agents and Actions Supp* 1995; 47: 107-116.
12. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxtynitrite and peroxynitrous acid: products from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Phys* 1996; 268: L699-L721.

NOUTĂŢI

INFECŢIA TRACTULUI RESPIRATOR CU VIRUSUL H5N1 DIN PERSPECTIVA PATOLOGIEI MOLECULARE

Infecţia umană cu virusul gripei aviare se caracterizează prin apariţia simptomelor respiratorii şi o rată de deces crescută. Studii anterioare au arătat că infecţia umană cu virusul gripei aviare poate afecta şi alte organe decât plămânii. Autorii chinezi au studiat post-mortem ţesuturi de la doi adulţi (un bărbat şi o femeie gravidă) infectaţi cu virusul H5N1 şi de la fetusul respectiv. Pe mostrele de ţesuturi selectate au fost realizate teste de hibridizare *in-situ* şi de imuno-histochimie. În scopul detectării ARN-ului viral, în ţesuturile analizate au fost realizate teste de determinare a revers-transcriptazei PCR în timp real (RT-PCR) şi de amplificare a secvenţei de acid nucleic (NASBA). Au fost detectate secvenţe genomice virale şi antigeni de tip II în celulele pulmonare, în celulele epiteliale ciliate şi non-ciliate ale traheei, în celulele T din ganglionii limfatici, în neuronii din cortex, în celulele Hofbauer şi în citotrofoblaştii din placentă. Secvenţe genomice virale (nu şi antigene virale) au mai fost detectate în mucoasa intestinală. La fetus au fost depistate secvenţe virale şi antigene în plămâni, în celulele mononucleare circulante şi în macrofagele din ficat. În concluzie, virusul gripei aviare H5N1 poate infecta, pe lângă plămâni, traheea, diseminează în cortex şi se transmite transplacentar, de la mamă la făt. (Gu J, Xie Z, Gao Z, Liu J et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet* 2007; 370: 1137-1145).

F.D. Petrariu

POLYSACCHARIDIC FRACTION ISOLATED FROM *Ginkgo bilobae folium*: IMMUNOPHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Monica Hăncianu[1], M. Pavelescu[2], Anca Miron[1], Ana Clara Aprotosoaie[1], Em. Grigorescu[1], Cătălina Lupuşoru[3], Ursula Stănescu[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
1 Department of Pharmacognosy
2 Department of Pharmacology
School of Medicine
3 Department of Pharmacology

POLYSACCHARIDIC FRACTION ISOLATED FROM *Ginkgo bilobae folium*: IMMUNOPHARMACOLOGICAL PROPERTIES (Abstract): Many macromolecular compounds of vegetal polysaccharidic type develop important immunostimulatory properties. **Materials and methods**: Crude macromolecular fraction was isolated from the leaves of *Ginkgo biloba* L. (codified as PGfol) harvested from Botanical Gardens of Iaşi, Romania. The hot water extract was partially purified and submitted to chemical and immunopharmacological studies. The immunostimulatory activity of PGfol was further investigated by a series of tests on rats: phagocytosis capacity of PMN cells by NBT test, serum complement activity and determination of the activity of spleenic T-lymphocytes. **Results**: PGfol has a good immunostimulatory activity which is equal or higher to Levamisole (positive control). **Key words**: *Ginkgo biloba*, POLYSACCHARIDE, IMMUNOLOGICAL ACTIVITY, PGfol

Ginkgo biloba has been used for a long time in oriental traditional medicine. Therapy with preparation of *Ginkgo* leaves can be traced back to the origins of Chinese herbal medicine, *i.e.*, to about 5000 years ago, and is still in modern Chinese pharmacopoeias recommended in treating asthma and bronchitis (1). These ethnopharmacological data suggested us the probability of an immunomodulatory activity, our attention being directed towards the macromolecular compound isolated from *Ginkgo bilobae folium*. Now it is well known that many macromolecular compounds of vegetal polysaccharidic type develop important immunostimulatory properties (2,3).

The crude macromolecular fraction was isolated from the leaves of *Ginkgo biloba* L. (codified as PGfol) harvested from Iaşi Botanical Gardens, Romania. The hot water extract was partially purified and submitted to a chemical and immunopharmacological studies. The chemical analysis was carried out by anion-exchange-column chromatography. Using the HP-GPC procedure, we found out that polysaccharidic total contains one macromolecular component with the molecular weight of 260.000 D (the results are already communicated).

MATERIALS AND METHODS

The immunopharmacological research of PGfol was undertaken from the point of view of immunostimulatory activity using an original test - a pharmacodynamic screening based on the stimulation of carrageenan

inflammation of the rat's paw. The experiment was achieved on groups of 8 albino rats (Wistar) of both sexes with 110-160 g body weight. During 7 days the groups were treated daily, p.o., with the substances to study: the polysaccharidic total from leaves of *Ginkgo biloba* L., in doses of 100 mg/kg, or with the reference compound Levamisole® (a well known immunostimulator) in dose of 10 mg/kg; the control group received the vehicle. In the 8th day, after the measurement of initial volume of the left rat's paw, 0.1 ml of 0.5% carrageenan were injected intraplantarly and after 3 hours the final volume was measured.

The inflammatory oedema (the difference between the two values) was determined for each group and the average value was compared with the control. The immunostimulatory activity was evaluated as % increase of experimental inflammation comparatively to control group and statistical significance was established by the Student's "t" test.

The potential immunostimulatory activity of polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves was further investigated by a series of immunopharmacological tests on rats (after 7 days p.o. treatment with 100 mg/kg) including (4,5,6):

-phagocytosis capacity of peripheral blood polymorphonuclear cells (PMN) - by Nitro Blue Tetrazolium test (NBT test). This test uses Nitro Blue Tetrazolium (NBT), a colorant which is captured by polymorphonuclear leukocytes by phagocytosis and transformed in insoluble formazan. The intracellular presence of formazan is microscopically detected.

-serum complement activity. This method is based on hemolytic capacity of seric complement. So the discharged hemoglobin during the hemolytic process is spectrophotometrically quantified.

-determination of spleenic T-lymphocytes. The method investigates the influence of the treatment upon the number of spleenic T-lymphocytes and their capacity of forming rosettes.

In all experimental procedures Levamisole® 10 mg/kg p.o. was the reference compound and statistical significance was established by the Student's "t" test.

We examined the protection against *Klebsiella pneumoniae* 507 experimental infection on mice (7) after 10 days p.o. treatment with 10 mg/kg PGfol. The experimental infection was performed on 11th day by intraperitoneal administration (0.4 ml assay/25 g corporal weight for each animal; assay contains *Klebsiella pneumoniae* 507 culture 2×10^7 germs/ml in serum). The animals were monitored during 7 days establishing the number of survivors.

In all experimental procedures Levamisole® 10 mg/kg p.o. was the reference compound.

RESULTS AND DISCUSSION

Using an original test - a pharmacodynamic screening based on the stimulation of carrageenan inflammation of the rat's paw we investigated PGfol from the point

TABLE I

The screening concerning the proinflammatory (immunostimulatory) activity of polysaccharide from *Ginkgo biloba* (PGfol) through the test of stimulation of rat's paw carrageenan inflammation

Nr.	Substances	Dose (mg/kg/day x 7 days) p.o.	Experimental inflammatory edema (ml) mean ± S. D.	Proinflammatory activity (immunostimulation) %
1.	Control	-	0,098 ± 0,038	-
2.	Levamisole	10,0	0,288 ± 0,138**	194,0
3.	**PGfol**	10,0	0,200 ± 0,114*	104,1
4.	**PGfol**	100,0	0,248 ± 0,103**	153,1

*) P<0,05 ; **) P<0,01

of view of immunostimulatory activity. The experimental data which we have obtained show that the polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves was more active as (pro-inflammatory) immunostimulant; after 7 days p.o. administration in rats PGfol enhanced the experimental carrageenan inflammation, showing "*in vivo*" a significant immunostimulatory activity (table I).

The other immunopharmacological tests showed that the polysaccharidic total from *Ginkgo biloba* leaves induced a remarcable experimental immunostimulatory activity, equal to the activity induced by the reference compound Levamisole® (well-known immunostimulator used in pharmacotherapy) at equal doses.

- the Nitro Blue Tetrazolium test (NBT test) showed that polymorphonuclear phagocytosis was comparably stimulated by PGfol fraction and Levamisole® (tab. II).
- the serum complement activity was strongly stimulated by PGfol fraction (tab. III).
- the number of spleenic T-lymphocytes

TABLE II

The influence of polysaccharide from Ginkgo biloba leaves (PGfol) on phagocytosis capacity of peripheral blood polymorphonuclear cells (NBT test) in rats

Nr.	Substances	Dose (mg/kg/day x 7 days) p.o.	Neutrophils positive for NBT reduction % mean ± S.D.	Immunostimulatory activity %
1.	Control	-	24,0 ± 1,4	-
2.	Levamisole	10,0	35,9 ± 0,8 ***	49,5
3.	PGfol	10,0	36,6 ± 0,5***	52,6

***)P < 0,001

TABLE III

The influence of polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves (PGfol) on serum complement activity in rats

Nr.	Substances	Dose (mg/kg/day x 7 days) o.p.	Serum complement activity (UCH 50) mean ± S.D.	Anticomplementary activity %
1.	Control	-	54,4 ± 1,5	-
2.	Levamisole	10,0	42,5 ± 2,7***	21,9
3.	PGfol	10,0	34,4 ± 1,4***	36,9

***)P < 0,001

TABLE IV

The influence of polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves (PGfol) on spleenic T-lymphocytes in rats

Nr.	Substances	Dose (mg/kg/day x 7 days) p.o.	Splenic T-lymphocytes % mean ± S.D.	Immunostimulatory activity %
1.	Control	-	20,1 ± 1,6	-
2.	Levamisole	10,0	37,8 ± 0,7***	87,6
3.	PGfol	10,0	39,4 ± 0,7***	95,7

***)P < 0,001

TABLE V

The influence of polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves (PGfol) on *Klebsiella pneumoniae* experimental infection in mice

Nr.	Substances	Dose (mg/kg/day x 7 days) p.o.	Number of survivors after 7 days	Immunostimulatory activity (protection) %
1.	Control	-	1/12	8,3
2.	Levamisole	10,0	11/16	68,7
3.	PGfol	10,0	8/11	72,7

and their capacity of forming rosettes was comparably influenced by treatment with PGfol fraction and Levamisole®. That fact showed that PGfol influenced both specific and non specific immune mechanisms (tab. IV).

In the last test that we performed it is obvious that the treatment of mice with PGfol induced a high quality protection against *Klebsiella pneumoniae* 507 experimental infection. That determined a great rate of surviving in experimental group of animals (tab. V).

CONCLUSIONS

The macromolecular compound we have isolated from the leaves of *Ginkgo biloba* L contains a polysaccharidic fraction made of different chains. The main polysaccharidic chain has the molecular weight of 260000 D.

First, we evaluated the possible immunostimulating effects of this polysaccharide. Therefore, we used an original test based on the augmentation of the carrageenan-induced inflammation of the rat's paw. We also studied the effects of PGfol upon some components of the immune system.

The analysis of obtained data showed that the polysaccharidic total from *Ginkgo biloba* leaves manifested a remarcable experimental immunostimulatory activity, equal or higher to the reference compound Levamisole® (well-known immunostimulator used in pharmacotherapy).

In comparison with Levamisole®, besides certain qualitative differences in immunostimulatory action, the investigated product is in total lack of acute and subacute toxicity.

REFERENCES

1. Sasaki K, Wada K, Haga M. Chemistry and biological activities of *Ginkgo biloba*. *Studies in Natural Product Chemistry* 2003; 28 (9): 165-198.
2. Wagner H, Farnsworth NR, Asakawa Y. Editorial. *Phytomedicine* 2006; 13 (5), 303.
3. De Feudis FV. *Ginkgo biloba* Extract (Egb 761). In: *Pharmacological Activities and Clinical Applications*. Paris: Elsevier, 1991.
4. Peacock JE, Tomar RH. *Manual of Laboratory Immunology*. Philadelphia: Lea Fabiger, 1980.
5. Walesiuk A, Trofimiuk E, Braszko J. *Ginkgo biloba* normalizes stress- and corticosterone-induced impairment of recall in rats. *Pharmacol Res* 2006; 53 (2): 123-128.
6. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of *Ginkgo biloba* extracts. *Phytomedicine* 2005; 12 (1-2): 10-16.
7. Cleeland E, Grumberg E. *Antibiotics in Laboratoty Medicine*. London: Williams and Wilkins, 1981.

CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A COMPUŞILOR Zn-FLAVONOLICI

Daniela Muntean[1], Silvia Imre[1], C.E. Vari[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Tg. Mureş
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Analiza medicamentului
2 Disciplina de Farmacologie

PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISATION OF Zn-FLAVONOLS COMPLEXES (Abstract): The aim of flavonols complexation is to improve their specific activity. **Material and method**: The flavonols sources were *Morus alba L.* and *Morus nigra L.*, zinc being the biological active ion. Physico-chemical characterization was made by thin-layer chromatography, UV-VIS spectrophotometry, IR spectrometry and polarography. **Results**: The complexes results were within acceptability limits, but their obtaining is economically inefficient. **Key words**: FLAVONOLS, MORUS SP., ZINC COMPLEXES, SPECTROMETRY, POLAROGRAPHY

Existenţa unei ambianţe chimice favorabile în structura flavonoidelor, grupa carbonil în C4 şi reactivitatea crescută a grupărilor hidroxilice din poziţiile 3 şi 5 ale nucleului benzopiranic, cât şi a celor de pe nucleul fenilic substituit, explică capacitatea cuplării acestora cu ionii metalici bi- şi trivalenţi (fig. 1.a.) (1,2).

Deşi complexarea flavonolilor cu metale reprezintă un domeniu studiat intens şi de foarte mult timp (3,4,5,6) acţiunea lor biologică potenţială (7,8,9,10) motivează aprofundarea cercetărilor în această direcţie.

S-au utilizat pentru obţinerea complecşilor flavonol-metalici extracte etanolice nehidrolizate din frunză de dud alb şi scoarţă de dud negru, iar ca ion biologic activ zincul din acetatul de zinc [$Zn(CH_3COO)_2$]. Analiza produşilor obţinuţi s-a efectuat prin cromatografie pe strat subţire, spectrometrie UV/VIS, IR şi polarografie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materiale:

- materia vegetală: provine de la speciile *Morus alba L.* (frunzele fiind culese de pe aceiaşi copaci) şi *Morus nigra L.* (scoarţa fiind culeasă prin strunjire de pe aceiaşi copaci) din zona Milaş, judeţul Bistriţa-Năsăud;
- agent de complexare: acetat de zinc [$Zn(CH_3COO)_2$];
- solvenţi utilizaţi: alcool (alcool etilic 96% V/V, FRX);
- soluţii tampon fosfat pH 3; 7; 7,4; 8.

Cuplarea s-a realizat direct în soluţie, în raportul molar determinat prin metoda variaţiilor continue JOB-OSTROMYSLENSKI, luând pentru extract o masă moleculară medie a componenţilor identificaţi, compararea făcându-se faţă de principiile active izolate şi complexate.

Analiza calitativă s-a realizat prin:

a) cromatografie pe strat subţire (11): absorbant - Kieselgel G 60 F 254 MERCK 10 x 20 cm; distanţă de migrare - 8 cm; developanţi - acetat de etil : acid formic : acid acetic : apă = 100 : 11 : 11 : 27; detectare - 1) reactiv NEU, 2) $AlCl_3$ 2% în metanol.

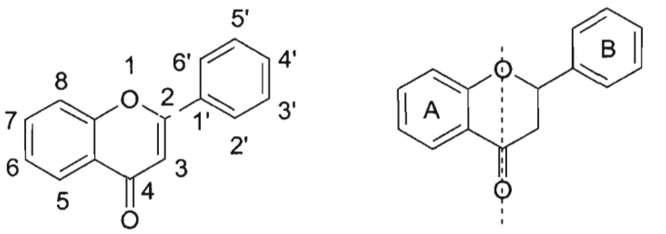


Fig. 1. Structura chimică de bază a flavonoidelor

b) spectrofotometrie UV-VIS: spectrofotometru UV/VIS JASCO V -530 (Anticum-UV/VIS Vision Software V-350).

c) analiză vibraţională (IR): spectrometru NICOLET 210 cu transformare FOURIER (rezoluţie 4 cm^{-1}, detector - DTGS, software - OMNIC ESP). Prelucrarea probelor în vederea analizei prin spectrometrie în IR: 1 ml probă se amestecă cu 200 mg KBr, se evaporă la vid, se supune uscării la uşoară încălzire, se triturează la mojar şi se comprimă la presă: C complex = 1/10 M.

Analiza cantitativă:

a) flavonoli - se dozează spectrofotometric, metoda de dozare conform FRX de la monografia *Crataegi folium cum flore* şi se exprimă în rutozid (1).

b) flavonoli liberi - polarografic. Analiza polarografică: aparat - polarograf LP-7e legat la un dispozitiv de înregistrare TZ 213 S; celula polarografică - vas termostatabil confecţionat din sticlă, în formă de H, în care se introduc electrodul de referinţă format din Hg_2SO_4/K_sSO_4, K_2SO_4 1 N şi electrodul indicator, electrodul picurător de mercur; timpul de picurare a mercurului - 3,7 s; analiza s-a făcut barbotând metan pentru eliminarea oxigenului; reactivi folosiţi - alcool etilic 96% (V/V), soluţie tampon fosfat pH 7,4.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Prepararea produsului s-a realizat urmând etapele: culegere → uscare → mărunţire → cernere (sita II - frunză şi sita III - scoarţă) → extracţie → concentrare → complexare → control.

Caracteristicile produselor obţinute sunt prezentate în tabelul I.

Cromatografia pe strat subţire, spectrofotometria UV/VIS, spectrometria IR şi polarografia au evidenţiat formarea acestor complecşi, comparaţia realizându-se faţă de principiile active izolate din extractele de frunză, respectiv scoarţă (rutozid, izocvercitrin, cvercetol, morina).

Analiza cromatoplăcilor a condus la următoarele concluzii:

- în cazul extractului de frunză complexat cu zinc se constată apariţia a două spoturi identice cu spoturile caracteristice izocvercitrinei şi rutozidului complexat cu zinc, de culoare galben intens şi cu Rf (0,26 şi 0,44) mai mic decât în cazul flavonolilor necomplexaţi.
- spoturile corespunzătoare extractului din scoarţă complexat cu zinc sunt mai mici ca dimensiuni, slab colorate în galben, cu Rf-uri mai mari (Rf=0,84) decât ale morinei necomplexate (Rf=0,52), fapt explicabil prin utilizarea developantului caracteristic glicozidelor, în care agliconii migrează mai sus.
- se constată, de asemenea, apariţia unor spoturi de dimensiuni mai mici şi de culoare mai puţin intensă, cu Rf-uri caracteristice compuşilor flavonolici componenţi ai extractelor, dovadă că nu întreaga cantitate de flavonol se complexează.

Modificările apărute în spectrele com-

TABELUL I

Caracteristicile produsului obţinut

	Morus-Zn-flavonol folium	Morus –Zn-flavonol cortex
ASPECT	lichid limpede	lichid limpede
CULOARE	brun-deschis	portocaliu-intens
MIROS	slab aromat	slab aromat
GUST	amărui-astringent	amărui-astringent
DENSITATE RELATIVĂ d^{20}	0,789 g/cm^3	0,805 g/cm^3
pH	5,23	4,85
INDICE DE REFRACŢIE n^{20}	1,316	1,309
REZIDUU EVAPORARE	1,06%	0,87%

TABELUL II

Caracteristicile spectrale ale compuşilor studiaţi, c = 2 $\times 10^{-5}$ M

COMPUSUL	λmax (nm)	A	lg ε	λmax (nm)	A	lg ε
Izocvercitrină	361	0,385	4,28	258 266 sh	0,479 0,445	4,37 4,34
Cvercetol	373	0,485	4,38	255	0,472	4,37
Extract nehidrolizat din scoarţă	361	0,311	4,19	258 266 sh	0,394	4,29
Morină	388	0,317	4,20	266	0,356	4,25
Extract nehidrolizat din frunză	297 368 sh	0,497	4,38	256 276 sh	0,566 0,477	4,45 4,37

TABELUL III

Caracteristicile spectrale ale compuşilor studiaţi în prezenţă de $Zn(CH_3COO)_2$, c = 1 $\times$ 10^{-5} M

COMPLEX	λmax (nm)	A	lg ε	λmax (nm)	A	lg ε
Izocvercitrină	426	0,286	4,76	274	0,371	4,87 4,34
Cvercetol	443	0,434	4,93	272	0,514	5,01
Extrat nehidrolizat din scoarţă	406	0,183	4,56	275	0,260	4,71
Morină	358 sh 423	0,272	4,73	269	0,277	4,74
Extrat nehidrolizat din frunză	441	0,395	4,89	277	0,598	5,07

puşilor flavonolici cuplaţi cu metale faţă de spectrele înregistrate pentru flavonoli ca atare constituie o dovadă a formării acestora. Deplasările în banda I (300-380 nm) şi modificările produse în intensitatea de absorbţie aduc informaţii cu privire la complexul format (tab. II şi III).

În banda I (inelul B, fig. 1.b.) se observă o deplasare batocromă cu aproximativ 55 nm pentru izocvercitrină în prezenţă de zinc, cu 70 nm pentru cvercetol şi extract nehidrolizat din frunză şi cu numai 35 nm pentru morină şi 45 nm pentru extractul din scoarţă. Pentru compuşii studiaţi valoarea lg ε se înscrie în limitele admise de literatura de specialitate (4,00-5,00) pentru flavone, flavonoli şi glicozidele acestora. În cazul compuşilor trataţi cu Zn se observă în toate cazurile o creştere a valorii lg ε, aceasta fiind maximă în cazul cvercetolului şi extractului nehidrolizat din frunză (5,01-5,07).

Pentru informaţii suplimentare s-au înregistrat spectrele extractelor cuplate cu Zn în mediu neutru (tampon fosfat pH =7), acid (tampon acetat pH=3,7), alcalin (tampon fosfat pH= 8). Datele experimentale confirmă ionizarea grupărilor orto-hidroxilice situate pe inelul B (fig. 1.b) şi formarea temporară a unui complex în cazul

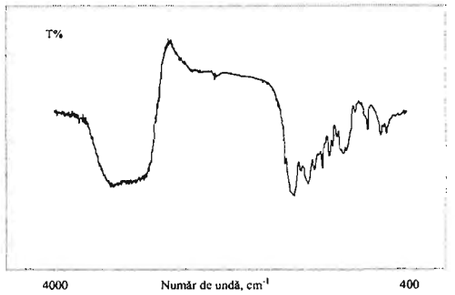


Fig. 2. Spectrul IR al extractului etanolic din frunză de dud alb tratat cu zinc

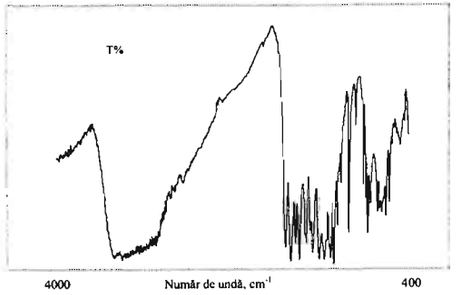


Fig. 3. Spectrul IR al extractului etanolic din frunză de dud alb

extractului din frunză; extractul din scoarţă (cu morina ca principal component) nu prezintă modificări la alcalinizare (grupările hidroxilice de pe inelul B se găsesc în poziţie meta).

Spectrele în IR ale combinaţiilor zincului cu extractele din frunză (fig. 2) şi scoarţă de dud indică modificări faţă de spectrul extractului din frunză de dud alb (fig. 3), respectiv, scoarţă de dud negru care arată, prin aspectul general, o împiedicare a vibraţiilor de-a lungul legăturilor chimice, benzile fiind late, cu puţine maxime de absorbţie (aspect întâlnit şi la alte combinaţii complexe).

Complexul extractului din frunză de dud cu zinc are un spectru IR apropiat de cel al extractului necomplexat, în regiunea vibraţiilor d banda este însă mai îngustă ca urmare a reducerii numărului de grupe OH pe măsura complexării şi a limitării asocierilor intermoleculare prin legături de hidrogen.

În zona vibraţiilor $\nu_{c=0}$ şi $\nu_{c=c}$ benzile sunt mai late, rezultate prin unirea celor puse în evidenţă la probele dinaintea complexării, dar rămân la aceleaşi valori, în măsura în care se mai pot citi riguros. Se remarcă faptul că benzile de la 1660 cm^{-1} practic nu se mai pot evidenţia, banda fiind deplasată spre numere de undă mai mici cu maximul de absorbţie la 1562 cm^{-1} şi 1539 cm^{-1}, comparativ cu banda clară din probele necomplexate de la 1664 cm^{-1}.

Datorită prezenţei grupării carbonil polarografic activă în molecula lor, structurile flavonolice se pretează la studiul polarografic cu rezultate reproductibile, metoda utilizându-se la verificarea formării complexului, la dozare şi la calculul constantelor de stabilitate.

TABELUL IV

Studiul cantitativ al extractului de frunză complexat cu zinc

Flavonoli totali exprimaţi în rutozid	din care Flavonoli complexaţi, (%)	din care Flavonoli liberi, (%)	Zinc complexat, %	Constanta de stabilitate, K_s
1,040 g / 100 g drog uscat	90,95	9,05	17,85	$8,4 \cdot 10^8$

TABELUL V

Studiul cantitativ al extractului de scoarţă complexat cu zinc

Flavonoli totali exprimaţi în morină	din care Flavonoli complexaţi, (%)	din care Flavonoli liberi (%)	Zinc complexat, %	Constanta de stabilitate, K_s
0,345 g / 100 g drog uscat	71,50	29,50	9,17	$1,3 \cdot 10^9$

Analiza cantitativă a condus la datele rezumate în tabelele IV şi V.

CONCLUZII

Modificările structurale semnalate prin cele trei metode, CSS - modificări de valori Rf, spectroscopie de absorbţie UV/VIS - deplasări ale maximelor în banda I şi creşteri ale intensităţii absorbţiei, spectroscopie de absorbţie în IR - apariţia benzilor caracteristice vibraţiilor OH chelatic, demonstrează complexarea extractelor din frunză şi scoarţă de dud cu zinc în condiţii optime alese.

Constantele de stabilitate foarte apropiate (10^8, 10^9) calculate din parametrii polarografici confirmă formarea unui complex stabil între gruparea cetonică din poziţia 4 şi gruparea OH din poziţia 5.

Produsul obţinut are caracteristicile corespunzătoare de admisibilitate stabilite de noi pe parcursul celor 5 ani de cercetare şi ar putea fi utilizat în forme farmaceutice de uz extern cu acţiune antimicrobiană, antiinflamatoare, epitelizantă, UV-protectoare. Din punct de vedere economic metoda nu prezintă eficacitate datorită randamentului scăzut al extracţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Bohm BA. *Introduction to Flavonoids*. Gordon & Breach Publishing Group, 1999, 30-78.
2. Ciulei I, Grigorescu Em, Stănescu U. *Plante medicinale. Fitochimie şi fitoterapie*. vol. I. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1993, 406-490.
3. *** *Farmacopeea Română*. ediţia a X-a. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993; 325-327.
4. De Souza RF, De Giovani WF. Synthesis, spectral and electrochemical properties of Al(III) and Zn(II) complexes with flavonoids. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2005; 61 (9): 1985-1990.
5. Hajji HE, Nkhili E, Tomao V, Dangles O. Interactions of quercetin with iron and copper ions: complexation and autoxidation *Free Radic Res* 2006; 40 (3): 303-320.
6. Zhang J, Wang J, Brodbelt JS. Characterization of flavonoids by aluminum complexation and collisionally activated dissociation. *J Mass Spectrom* 2005; 40 (3): 350-363.
7. De Souza RF, De Giovani WF. Antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions. *Redox Rep* 2004; 9 (2): 97-104.
8. Virginia D, Monea Al, Monea M, Sabău M. Determinarea efectului antibacterian al polifenolului de zinc de Morus sp. L. *Revista de Medicină şi Farmacie a UMF Tg. Mureş* 1999; 45 (1-4): 283-285.
9. Virginia D, Monea Al, Monea M, Sabău M. Efectul antimicrobian al polifenolatului de zinc de Morus sp. Asupra florei din placa dentară a pacienţilor paradontopaţi. *Revista de Medicină şi Farmacie a UMF Tg. Mureş*; 1999: 45 (1-4), 286-291.
10. Youyou N. *Aptitude à la coordination de nouveaux phenols hétérocycliques par les ions de metaux lourds. Mise en evidence de complexes presentant une activité toxique*. Th. Doct. Université de Lille 1993. 1.FRA/1993/93LIL10192.
11. Grindberg LN, Rachmilewitz EA, Newmark H. The Study of Flavonoid by Modern Thin-Layer Chromatography. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 643-649.

STUDIU ASUPRA UNUI COMPOZIT BIOMIMETIC HIDROXIAPATITĂ - ATELOCOLAGEN

S. S. Maier[1], Irina Pelin[2], V. Bulacovschi[1]
1 Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" din Iaşi
2 Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iaşi

STUDY ON AN INJECTABLE BIOMIMETIC HYDROXYAPATITE - ATELOCOLLAGEN COMPOSITE (Abstract): The paper presents a procedure for preparing mineralized collagen nanofibrils, mixed with deficient nanoparticulate calcium hydroxyapatite in a ratio close to that found in living bone structures. Such a composition might represent an injectable osteoconductive constituent, used in surgical kits for bone reconstruction. The FT-IR spectra of the prepared composite reveals a weak absorption at 871.82 cm^{-1}, indicating the nucleation of hydroxy-apatite at the acidic atelocollagen functions. More than that, a 45 cm^{-1} ipsochromic shift of carboxylic band sugest a strong ionic interaction with hydroxyapatite. The X-Ray spectra show a high resemblence between the sintetized composite and the Fluka hydroxyapatite, but only for 2θ angles higher than 30°. Below that value the protein presence induce crystaline disorders. Key words: BIOMIMETIC COMPOSITE, HIDROXYAPATITE, ATELOCOLLAGEN, FT-IR, EDX

Performanţele osului ca biocompozit rezidă în asocierea fermă şi înalt regulată a celor două faze com-poziţional dominante, una organică şi cealaltă anorganică, respectiv matricea colagenică hidratată şi bioapatita. Toate caracteristicile şi proprietăţile pieselor osoase îşi au originea în raportul acestor două componente, în particularităţile lor chimic-compoziţionale şi morfologice, precum şi în activitatea biochimică a elementelor celulare găzduite de către compozit. De aceea, atunci cînd se pune problema intervenţiei reparatorii directe asupra ţesutului osos utilizând compoziţii xenogene, este obligatorie asigurarea unei înalte similitudini a respectivei compoziţii cu biocompozitul osos. În termeni inginereşti, către o astfel de similitudine se poate tinde prin mimetism, respectiv prin triada formulare compoziţională - modelare morfologică - anturare biochimică.

Compoziţiilor biomimetice capabile să susţină refacerea osoasă li se impune (conform (1)) să activeze ca precursori osteoconductivi, să includă factori de creştere osteoinductivi şi să conţină celule osteoprogenitoare sau să poată susţine dezvoltarea acestora în regim de cultură *ex vivo*. În acest context, pentru a răspunde primeia şi celei de-a treia exigenţe, formularea compoziţiilor potenţial biomimetice trebuie făcută pornind de la următoarele criterii restrictive: (i) asigurarea raportului optim între forma colagenică şi sărurile de calciu, (ii) asigurarea unei preasoci-eri a colagenului cu cristalele de hidroxiapatită şi (iii) aducerea particulelor compozitului la scară nanometrică.

Lucrarea de faţă prezintă o variantă de obţinere a nanofibrilelor atelocolagenice mineralizate, în amestec cu hidroxiapatită calciu deficientă nanoparticulată, aflate într-un raport apropiat de cel regăsit în structurile osoase vii. Parcurgând calea propusă, se pot obţine compozite bioinvadabile, injectabile.

Acceptând drept compoziţie osteoconductivă minimală un amestec de hidroxiapatită şi colagen, acestea trebuie să se structureze concomitent, prin procese care să le asocieze cvasi-ireversibil şi regulat la nivel supramolecular. Această condiţie se traduce prin necesitatea inducerii nucleerii şi conducerii cristalizării conform următoarelor principii: (i) menţinerea unor cinetici lente ale proceselor, prin lucrul la temperaturi scăzute şi prin temporizarea dozării cel puţin unuia dintre reactanţi; (ii) împiedicarea sau întârzierea creşterii excesive a particulelor solide prin inducerea de efecte mecanice intense în mediul de reacţie; (iii) asigurarea unor timpi de maturare pentru compuşii de asociere, pe durata cărora suprafeţele exterioare ale particulelor generate să se stabilizeze compoziţional şi structural; (iv) menţinerea în stare suspendată în mediul de dispersie timpi suficienţi pentru ca reactivitatea superficială a particulelor coloidale să fie compensată prin intermediul unor adjuvanţi, preîntâmpinând astfel asocierea excesivă a respectivelor particule; (v) îndepărtarea graduală a excesului de reactivi şi a excedentului de specii amorfe, eventual corelată cu o denaturare controlată a componentei scleroproteice.

Etapele parcurse pentru obţinerea unui compozit cu caracteristici osteo-conductive, consecvente principiilor enunţate, sunt: (a) obţinerea precursorului proteic sub forma unei soluţii coloidate de atelocolagen hipoimunogen, pornind de la derma pielii de porcine; (b) inducerea formării de nanofibrile scleroproteice prin asocierea supramoleculară controlată a atelocolagenului; (c) sinteza hidroxiapatitei nanoparticulate în prezenţa atelocolagenului; (d) post-procesarea produsului de reacţie în scopul purificării şi al aducerii la o formă stocabilă.

MATERIALE ŞI METODE

Atelocolagenul, ca precursor proteic, a fost obţinut printr-o metodă laborioasă, ce include 57 operaţii, pornind de la piei de porcine. Metoda este inspirată, în parte, din referinţele (2,3,4), ultimele două descriind tehnica de obţinere a produsului ZYDERM®.

Nanofibrilarea componentei atelocolagenice s-a realizat printr-o tehnică adaptată după referinţa (5), pe principiul renaturării prin salting-out, în prezenţa clorurii de sodiu. Solului atelocolagenic adus la pH 7,0 i s-a adăugat NaOH din soluţie 2N într-o cantitate echivalentă cu 0,09M şi apoi, lent şi sub agitare energică, o cantitate echivalentă cu 0,2M dintr-o soluţie saturată de $CaCl_2$. Colagena-tul de calciu astfel obţinut s-a menţinut 48 ore la 4 ± 2°C, în scopul maturării şi al sedimentării eventua-lelor urme de CaOH formate. Mediul apos încă rece s-a decantat şi s-a supus centrifugării la o forţă centrifugală relativă (RCF) de 7000 g, timp de 15 minute, pentru separarea impurităţilor anorganice şi a fracţiilor proteice agregate supramolecular, a căror masă moleculară a crescut semnificativ prin asocierea cu ionii de calciu. Supernatantul s-a adus la temperatura camerei, corectându-i-se apoi pH-ul la 5,0 prin adaos de soluţie 0,1M HCl. Sub agitare energică, s-a adăugat o cantitate echivalentă cu 1,3M NaCl sub formă solidă, urmărind evoluţia procesului de renaturare, soldat cu creşterea opalescenţei mediului apos. După o maturare de 6 ore la temperatura camerei, sistemul coloidal a fost supus centrifugării la o forţă centrifugală relativă de 9000 g, timp de 30 minute. S-a obţinut un strat de sediment gelatinos, opac, cu aspect sidefiu, care s-a menţinut spre maturare timp de 16 ore, la 4 ± 2°C, în fiola de centrifugare, sub un strat de apă deionizată. La final, sedimen-tul s-a spălat repetat în fiola de centrifugare, cu apă deionizată la 4 ± 2°C, s-a decantat şi s-a resuspendat într-o cantitate de soluţie Ringer - lactat de sodiu modificată (lipsită de $CaCl_2 \times 2H_2O$) echivalentă cu a cincea parte din volumul de sol luat iniţial în lucru. Suspensia s-a menţinut timp de 16 ore la 4 ± 2°C.

Precipitarea hidroxiapatitei nanoparticulate în prezenţa componentei colagenice s-a efectuat după o procedură inspirată din referinţele (6) şi (7), dar modificată în vederea controlului riguros al raportului între vitezele proceselor de nucleaţie şi de creştere a cristalelor, precum şi pentru controlul speciilor chimice rezultate, astfel încât să se atingă o cristalinitate suficientă, chiar în condiţiile în care, la final, nu se aplică o calcinare la temperaturi de peste 1000°C. Prin tehnica pusă la punct se pot obţine agregate cristaline într-o formă metastabilă, utilă în procesele de refacere osoasă.

Drept precursori s-au utilizat azotatul de calciu ($Ca(NO_3)_2 \times 4H_2O$) şi fosfatul monoacid de amoniu ($(NH_4)_2HPO_4$). Lucrându-se în mediu apos alcalin realizat prin dozare de NH_4OH, reacţiile posibile sunt următoarele:

$$10\ Ca(NO_3)_2 + 6\ (NH_4)_2HPO_4 + 8\ NH_4OH \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 20\ NH_4NO_3 + 6\ H_2O$$

$$3\ Ca(NO_3)_2 + 2\ (NH_4)_2HPO_4 + 2\ NH_4OH + m\ H_2O \longrightarrow Ca_3(PO_4)_2 \cdot n\ H_2O + 6\ NH_4NO_3$$

$$Ca(NO_3)_2 + (NH_4)_2HPO_4 + 2\ H_2O \longrightarrow CaHPO_4 \cdot 2\ H_2O + 2\ NH_4NO_3$$

$$10\ CaHPO_4 + 8\ HO^{\ominus} \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 4\ HPO_4^{2\ominus} + 6\ H_2O$$

Prima dintre reacţii, cea care furnizează hidroxiapatita fosfocalci-că cristalizată în sistem hexagonal, trebuie favorizată în detrimentul celei de-a doua, care conduce la fosfat de calciu amorf, dar şi celei de-a treia, care generează un fosfat calcic monoacid cristalizat monocli-nic. Cea mai simplă cale fezabilă în acest sens este asigurarea unui exces de ioni hidroxil, prin menţinerea riguroasă a pH-ului sistemului apos la valori peste 10. La un pH de circa 10,2 cea de-a patra reacţie, de hidroliză a fosfatului monoacid de calciu, decurge după o cinetică suficient de rapidă, generând suplimentar hidroxiapatită. La valori de pH mai ridicate decât 10,5 componenta proteică poate suferi hidrolize nedorite, fapt ce limitează posibilităţile de alcalinizare a sistemului de reacţie.

În termeni concreţi, protocolul de sinteză a complexului atelocolagen - hidroxiapatită, elaborat de către autori, prevede următoarele. Suspensia de nanofibrilele atelocolagenice mineralizate, anterior preparată s-a alcalinizat lent până la pH 10,5, în regim termostatat la 4 ± 2°C, într-un vas de reacţie prevăzut cu agitator, sisteme de dozare controlată în picături (asigurată de trei pompe dozatoare cu plunjer), manta de termostatare şi sistem de monitori-zare al pH-ului. Soluţiile de precursori, 0,3 M $(NH_4)_2HPO_4$, respectiv 0,5 M $Ca(NO_3)_2$, s-au filtrat prin frită de sticlă G4 şi apoi s-au supus dezaerării. Dozarea lor peste suspensia atelocolagenică termostatată s-a realizat astfel încât să existe în permanenţă un uşor exces de calciu, dar raportul calciu : fosfor să se menţină cât mai apropiat de 1,6. Pentru aceasta, viteza de dozare a precursorilor s-a reglat la 1 ml/min. În paralel, s-a dozat soluţie 25 % NH_4OH cu un debit de 0,7 ml/min, astfel încât pH-ul sistemului apos să nu coboare sub 10,2. După fiecare 20 minute suspensia obţinută s-a supus ultrasonării timp de 2 minute, la frecvenţa de 42 kHz şi o energie a câmpului ultrasonic de circa 500 W.

La finalul sintezei s-au aplicat operaţii succesive de purificare, după cum urmează. După o sedimentare timp de 12 ore la 4 ± 2°C şi decantare, produsul de reacţie s-a resuspendat în 250 ml soluţie 3,6% NH_4OH, sub agitare energică timp de 20 minute. Apoi s-a aplicat o ultrasonare timp de 15 minute, în condiţiile menţinerii temperaturii la sub 10°C, urmată de sedimentare la temperatura camerei. Grupul operaţiilor de decantare - resuspendare - ultrasonare s-a repetat de încă opt ori, mai întâi în soluţie alcalină 1,24% NH_4OH, apoi de patru ori

în apă deionizată şi de alte trei ori în soluţie 0,25M citrat trisodic. La final s-au aplicat trei resuspendări în apă deionizată, urmate fiecare de centrifugare timp de 15 minute la 7000 g. Sedimentul obţinut s-a fluidificat prin adaos minim de soluţie 0,4 mg/ml sulfat de gentamicină şi 0,8 mg/ml acid ascorbic în apă deionizată, transferându-se apoi în cutie Petri. Aceasta s-a menţinut la etuvă sub vid, timp de 6 ore, la 30°C şi 0,02 atm. După uscare, crusta s-a acoperit cu eter etilic, s-a menţinut la exicator cu atmosferă saturată în acelaşi solvent timp de 6 ore, iar apoi s-a uscat sub vid, la 30°C. Produsul solid obţinut s-a măcinat la moara vibratorie cu bile şi s-a stocat în exicator sub vid.

REZULTATE

Atât în stare hidratată, cât şi în urma uscării, precipitatul de hidroxiapatită sintetizată în prezenţa atelocolagenului prezintă caracteristicile unui compozit, în care cei doi parteneri se regăsesc puternic asociaţi. În urma acestei asocieri, caracteristicile şi proprietăţile compozitului diferă net de acelea ale componentelor individuale, fără a reprezenta o simplă rezultantă aditivă.

Demonstrarea caracteristicilor de compozit ale produsului obţinut s-a realizat prin analiză spectroscopică FT-IR şi prin analiză spectrală de difracţie în raze X (tehnica SEM-EDX, Scanning Electron Microscopy & Energy Dispersive X-ray). Figura 1 prezintă comparaţia între spectrul FT-IR al produsului de sinteză şi cel al unei pelicule obţinute pornind de la solul atelocolagenic utilizat.

Figura 2 redă diferenţele între spectrele FT-IR ale produsului de sinteză şi respectiv hidroxiapatitei obţinute prin precipitarea / purificarea în aceleaşi condiţii, dar în absenţa atelocolagenului. Figura 3 compară spectrul de difracţie în raze X al hidroxiapatitei etalon Fluka, cu spectrele hidroxiapatitei sintetizate ca atare şi respectiv în prezenţa atelocolagenului. În figura 4 se prezintă rezultatul analizei SEM-EDX aplicat compozitului hidroxiapatită - atelocolagen.

DISCUŢII

Banda slabă de absorbţie IR evidenţiată, pentru compozit, la 871,82 cm^{-1} indică fap-

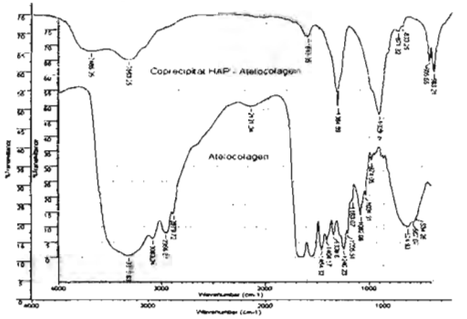


Fig. 1. Spectrele FT-IR comparate ale atelocolagenului utilizat şi compozitului obţinut

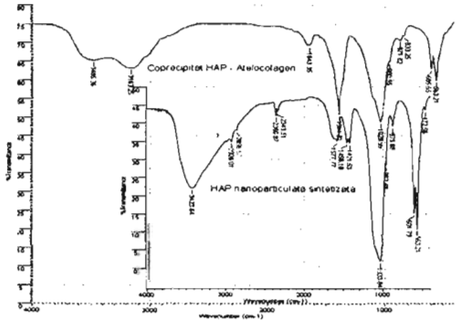


Fig. 2. Spectrele FT-IR comparate ale hidroxiapatitei precipitate în prezenţa şi în absenţa atelocolagenului

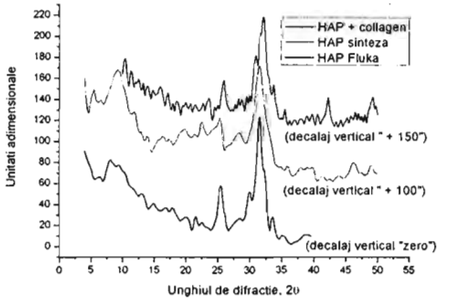


Fig. 3. Spectrele de difracţie în raze X pentru formele de hidroxiapatită sintetizate şi pentru hidroxiapatita etalon Fluka

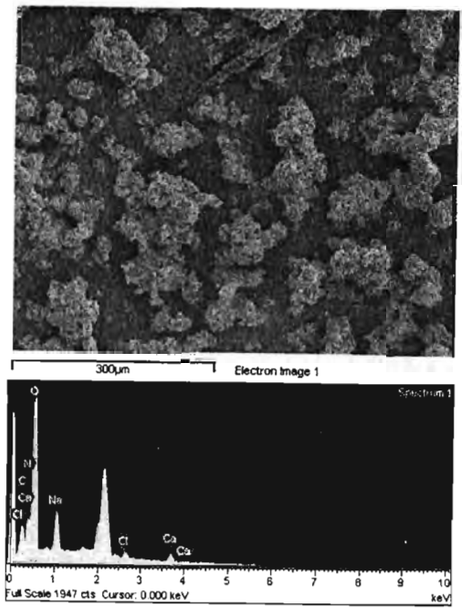


Fig. 4. Imaginea în microscopie electronică de baleiaj şi spectrul EDX pen-tru hidroxiapatita sintetizată în prezenţa atelocolagenului

tul că a avut loc nucleaţia la grupările acide ale atelocolagenului. Această bandă are o poziţie similară în cazul bioapatitei regăsite în ţesutul osos sănătos. Banda de absorbţie a grupărilor carboxilice disociate prezintă o deplasare hipsocromă de circa 45 cm^{-1}, situându-se la 1385 cm^{-1}. Această deplasare indică o creştere a energiei interacţiei în care gruparea carboxil disociată este antrenată, de aproxi-mativ 0,6 kJ/mol, trădând o puternică implicare în legături ionice cu ionii de calciu ai hidroxiapatitei. Comparând spectrele FT-IR ale hidroxiapatitei Fluka şi compozitului se constată că acesta din urmă conţine grupări carbonat (banda slabă dar largă, centrată la 1643 cm^{-1}). Analiza spectrelor de difracţie ale produselor de reacţie, comparativ cu etalonul Fluka, indică un fond de cristalinitate similar la unghiuri 2θ mai mari decât 30°, dar net diferit la unghiuri mai mici. Acest fapt indică prezenţa în hidroxiapatita sintetizată, dar şi în compozit, a unei fracţii de fosfaţi de calciu amorfi (probabil b-TCP). Indicele de cristalinitate, determinat pornind de la peak-ul caracteristic, plasat la 2θ = 31°, este de 3,8 pentru compozit, de 4,1 pentru hidroxiapatita sintetizată şi de 4,5 pentru hidroxiapatita etalon. Caracteristicile elementar - compoziţionale ale coprecipitatului hidroxiapatită - atelocolagen au fost studiate prin tehnica SEM-EDX. Aceasta evidenţiază prezenţa azotului proteic în exces de circa 1,3 faţă de ionii de calciu, confirmând reţinerea în compozit a formei proteice.

CONCLUZIE

Tehnica experimentală elaborată de către autori permite obţinerea unui compozit hidroxiapatită - atelocolagen cu caracteristici apropiate de cele ale bioapatitei. În stare uscată, dar şi în mediu lichid steril, acest compozit se poate stoca fără a prezenta tendinţe exagetare de agregare cu creşterea volumului particulelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Lane JM, Tomin E, Bostrom PG. Biosynthetic bone grafting. *Clin Orthop* 1999; 367 Supl.: 107-117.
2. US Pat. No. 4440680 / 1976;
3. US Pat. No. 3949073 / 1976;
4. US Pat. No. 4233360 / 1980;
5. US Pat. No. 4888366 / 1989;
6. US Pat. No. 6013591 / 2000;
7. Kivrak N et al. Synthesis of calcium hydroxyapatite-tricalcium phosphate (HA-TCP) composite bioceramic powders and their sintering behavior. *J Am Ceramic Soc* 1998; 81 (9): 2245-2252.

OPTIMIZAREA INDICAŢIILOR DE ALEGERE A TIPULUI DE PROTEZĂ DE ŞOLD PRIN UTILIZAREA ANALIZEI CU ELEMENT FINIT

Fl. Munteanu[1], P. Botez[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina de Biomecanică
2 Disciplina de Ortopedie

OPTIMISATION OF HIP ENDOPROSTHESIS ELECTION BY USING FINITE ELEMENT ANALYSIS (Abstract): The main aim of this study is to present an optimized method for election of hip endoprosthesis by using finite element analysis. **Material and methods**: Four types of hip endoprosthesis with different design and fixation type were considered for this study. First step is three-dimensional reconstruction to one femur using CT sections; the second represent the hip endoprostheses components 3D reconstruction, virtual implantation of each endoprosthesis in femur, then finite element analysis. **Results**: The calculated Von Mises stress as a result of finite element analysis indicates the optimum endoprosthesis by considering the stress on endoprosthetic nail and bone. **Key words**: HIP ENDOPROSTHESIS, VON MISES STRESS, FINITE ELEMENT ANALYSIS

O problemă, încă în dezbatere, a durabilităţii endoprotezelor de şold, este legată de fixarea tijei protetice în femur. Se ştie că la acest nivel pot apare fracturi periprotetice sau chiar ale tijei protetice (1). Acest neajuns este dat în primul rând de tensiuni mecanice mai mari decât cele admisibile şi nu atât datorită unei suprasolicitări induse de pacient cât şi a geometriei tijei în raport cu femurul şi a modalităţii de fixare. Acest lucru poate induce apariţia unor zone cu tensiuni mecanice mari la nivelul tijei sau al osului, rezultatul fiind, în condiţiile solicitării dinamice, fiziologice, fractura periprotetică sau a osului.

Studiul porneşte de la ideea că deşi endoprotezele de şold nu sunt personalizate (fiind standardizate pe tipodimensiuni), se poate alege tipul de implant cu un design potrivit pentru un anumit pacient, în funcţie de particularităţile geometrice ale acestuia. În acest fel, se pot reduce semnificativ valorile maxime ale tensiunilor mecanice şi chiar o distribuţie uniformă a acestora, ceea ce are ca rezultat o durabilitate mai mare a fixării tijei pe femur.

Scopul acestui studiu constă în elaborarea unei metode de implantare virtuală a unei endoproteze de şold pe un femur reconstruit tridimensional (pe baza secţiunilor computer-tomografice ale unui pacient) şi analiza stării de tensiuni care apare la interfaţa os femural-tijă protetică. Alegerea implantului se face în funcţie de distribuţia de tensiuni, fiind preferat cazul în care tensiunile au valorile maxime cele mai mici şi sunt uniform distribuite (nu apar concentratori de tensiune).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru studiu s-au ales două tipuri de endoproteze de şold, fiecare în două variante de fixare, cimentată (PMMA) sau necimentată (acoperită cu hidroxiapatită): cu design Stryker şi cu design Zimmer.

Pentru realizarea analizei cu element finit

este obligatoriu să se parcurgă următoarele etape: sinteza geometrică, sinteza proprietăţilor de material şi sinteza încărcărilor (2,3).

Sinteza geometrică constă în realizarea modelului în Autocad 2007. În primul rând se construieşte tridimensional femurul cu rezecţie între micul şi marele trohanter. Acest lucru este posibil prin trasarea contururilor rezultate în urma unei computer-tomografii. Rezultatul superpoziţiei este ilustrat în fig. 1.

Reconstrucţia tridimensională se face în solid deoarece prelucrarea ulterioară a femurului, mai precis, implantarea virtuală, se face mult mai uşor în solid.

În continuare, se construieşte tija cu design Stryker luând în considerare dimensiunile acesteia. Construcţia iniţială se face tot prin trasarea contururilor, care de această dată nu mai sunt în planuri paralele, ţinându-se cont de înclinarea colului protetic. Poziţionarea contururilor pentru tijă este reprezentată în fig. 2. În acelaşi mod se reconstruieşte şi componenta femurală a protezei cu design Zimmer.

În cele ce urmează, se construiesc: o sferă corespunzătoare capului femural şi o semisferă care reprezintă cupa cotiloidă. Reprezentarea fiecărei componente, precum şi a ansamblului tijă-cap-cupă sunt ilustrate în fig. 3.

Se inseră tija în femur şi se verifică poziţionarea pe centrul femurului. După ce a fost verificată poziţionarea se dă comanda substract şi se implantează virtual proteza (fig. 4).

Se importă modelul în Algor şi se discretizează ansamblul în elemente finite (fig. 5).

Sinteza proprietăţilor de material se face prin aplicarea condiţiilor de material şi se

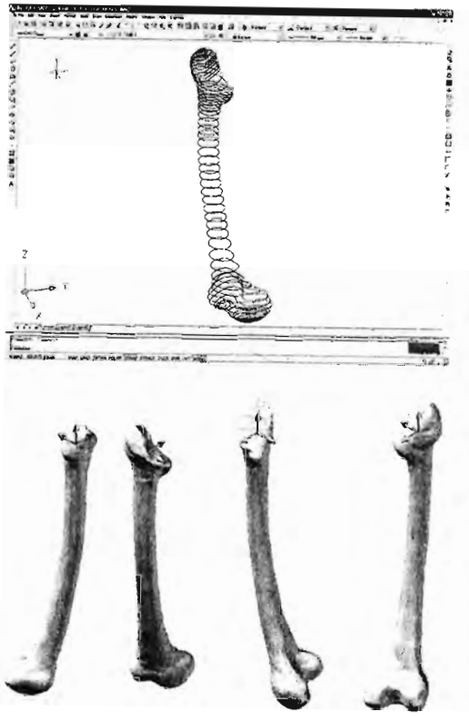


Fig. 1. Reconstrucţia tridimensională a femurului

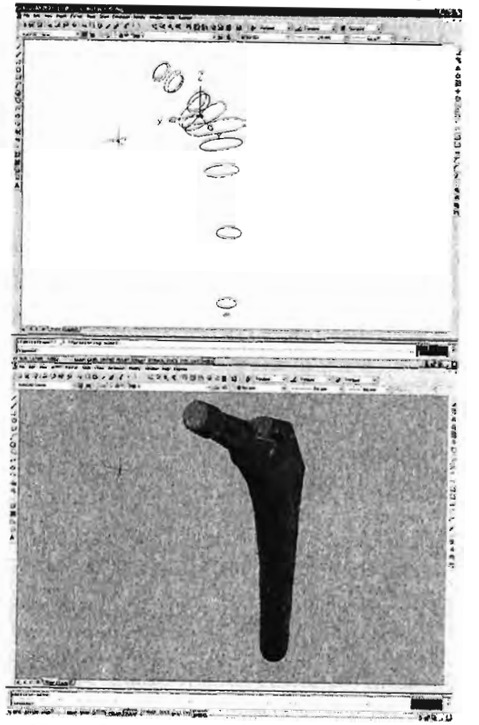


Fig. 2. Reconstrucţia tridimensională a tijei

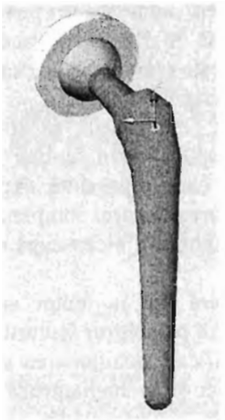


Fig. 3. Ansamblul tijă, cap femural şi cupa cotiloidă (design Stryker)

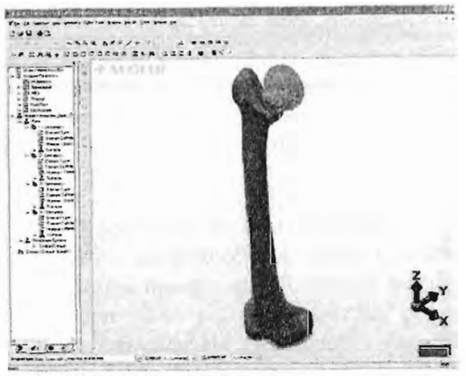


Fig. 5. Vizualizarea modelului în fereastra FEA Editor şi după mesh-are şi sinteza încărcărilor

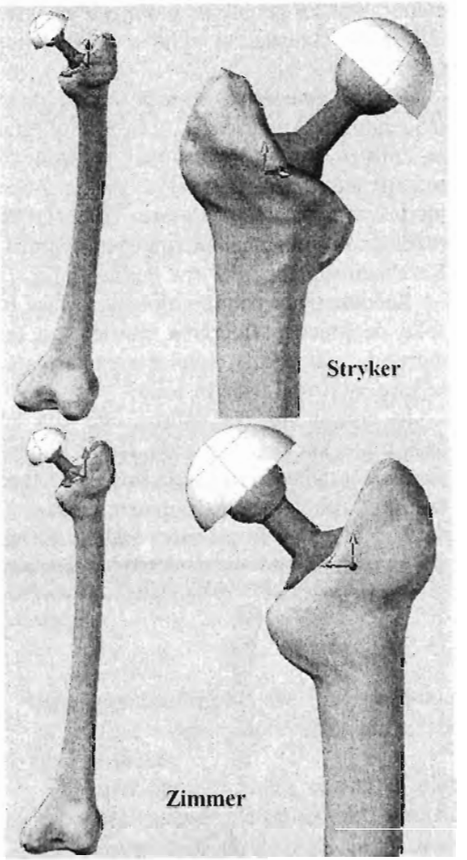


Fig. 4. Ansamblul după implantarea virtuală a protezei (pentru cele două tipuri de design Stryker şi Zimmer)

specifică pentru fiecare componentă în parte densitatea, modulul de elasticitate şi coeficientul lui Poisson. Materialele folosite pentru fiecare componentă în parte sunt pentru femur – os (s-a luat în considerare densitatea minimă a osului, corespunzătoare osului spongios, întrucât interesează zona de contact dintre os şi tijă), tijă protetică – Ti6Al4V, cap femural – oţel inoxidabil tip 316L, cupă acetabulară – UHMWPE.

Valorile, pentru fiecare material în parte, sunt date în tabelul I.

De specificat este faptul că pentru toate cazurile care vor fi analizate se vor folosi aceleaşi materiale, variaţiile modulelor de elasticitate sau ale coeficienţilor lui Poisson care confecţionează componente protetice din aceleaşi clase de material, fiind mici.

Sinteza încărcărilor presupune aplicarea unei presiuni uniform distribuite pa cupa cotiloidă şi a reazemelor pe condilii femurali (fig. 5).

După ce s-au impus toate condiţiile, se dă comanda analyse, rezultatele pentru cele patru cazuri prezentate anterior se vor prezenta în cele ce urmează.

REZULTATE

În fig. 6 este ilustrată starea de tensiuni a ansamblului rezultat în urma implantării unei proteze.

Rezultatele pentru starea de tensiuni ale celor patru tipuri de proteze alese pentru studiu, sunt prezentate în figurile 7, 8, 9, 10.

DISCUŢII

Din figurile 7, 8, 9 şi 10 se poate trage concluzia că, din punctul de vedere al tijei, este de ales proteza cu design Striker în variantă necimentată, unde tensiunile au valorile cele mai mici şi nu au concentratori de tensiune. Tensiunile maxime care apar în acest caz sunt la nivelul colului femural protetic, dar sunt mult sub valoarea admisibilă a tensiunii pentru aliajul Ti6Al4V. Se

TABELUL I

Valorile densităţii, a modulului de elasticitate şi a coeficientului lui Poisson pentru materialele corespunzătoare componentelor modelelor

Componentă	Material	Densitate [kg/m^3]	Modul de elasticitate [MPa]	Coef. Poisson
Femur	Os spongios	0,94	100	0,33
Tijă	Ti6Al4V	4381,7	113760	0,35
Cap femural	Aliaj CoCrMo	7993,2	195120	0,30
Cupă cotiloidă	UHMWPE	1382,9	813,58	0,37

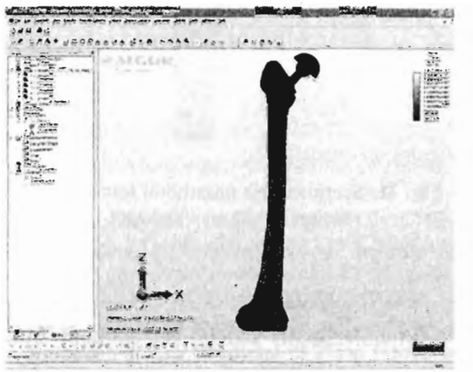


Fig. 6. Starea de tensiuni a ansamblului rezultat în urma implantării unei proteze cimentate cu design Stryker

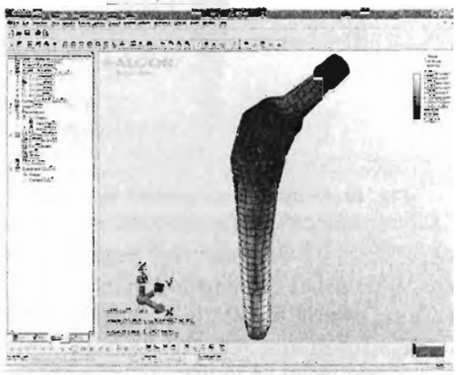


Fig. 7. Starea de tensiuni de la nivelul tijei protetice cimentate Stryker

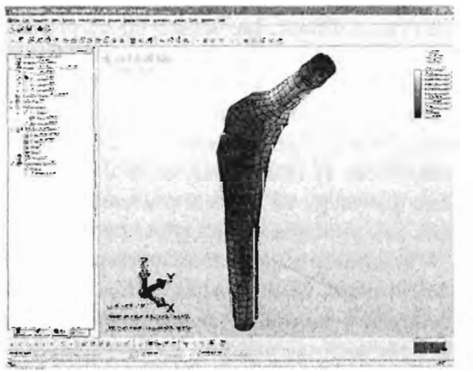


Fig. 8. Starea de tensiuni de la nivelul tijei protetice necimentate Stryker

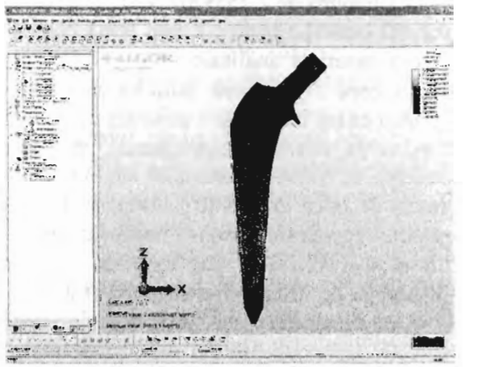


Fig. 9. Distribuţia de tensiuni la o tijă cimentată cu design Zimmer

Fig. 10. Distribuţia de tensiuni la o tijă necimentată cu design Zimmer

Fig. 11. Secţiune prin ansamblul femur tijă cu design Stryker necimentată

observă că la celelalte trei proteze apar concentratori de tensiune în treimea distală, ceea ce, datorită solicitării la oboseală, poate duce la fracturarea tijei protetice. De menţionat este faptul că în toate figurile în care este reprezintă rezultatul analizei cu element finit tensiunea maximă este de 43,555 MPa iar cea minimă de $2{,}258 \bullet 10^{-3}$ MPa. S-a impus această condiţie pentru o mai bună comparare a cazurilor analizate.

În ceea ce priveşte solicitarea osului, (pentru cazul implantării protezei cu design Stryker în variantă necimentată), se poate observa că valoarea tensiunii maxime este destul de mică ($6{,}943 \cdot 10^{-3}$ MPa), suficientă pentru regenerarea osoasă conform principiului lui Wolf (4), dar care nu duce la fenomene de osteodensificare (5) (fig. 11).

Din exemplele prezentate anterior, este evident faptul că proteza care va fi aleasă pentru implantare pe geometria femurului ilustrat în fig. 1, este endoproteza de şold cu design Stryker în variantă necimentată.

CONCLUZII

Modelările în analiză cu element finit reprezintă exemple de aplicare a metodei de optimizare a alegerii tipului de implant protetic de şold. Pe un tip de femur au fost implantate virtual două tipuri de proteze cu design diferit. La fiecare tip de proteză fiind luate în discuţie două cazuri de fixare a tijei protetice primul de fixare cu ciment (PMMA) al doilea fiind reprezentat de fixare necimentată (tijă acoperită cu hidroxiapatită). Ceea ce interesează, în mod deosebit, este distribuţia de tensiuni prezentă la interfaţa tijă protetică os spongios, periprotetic.

Practic, această metodă reprezintă un tip de chirurgie virtuală, aplicabilă acolo unde încărcările mecanice au valori foarte mari şi unde factorul mecanic, pe lângă cel biologic, deosebit de important, este determinant cu privire la longevitatea implantului.

BIBLIOGRAFIE

1. Peoc'h M. Normal Histologic Architecture of tissue. In Poitout D editor. *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics*. London: Springer-Verlag, 2004.
2. Cook RD. *Concepts and applications of finite elenent analysis*. New York: John Wiley, 1999.
3. *** ALGOR Tutorials. www.caddigest.com
4. Xinghua Z, He G, Dong Z, Bingzhao G. A study of the effect of non-linearities in the ecuation of bone remodeling. *J Biomechanics* 2002; 35: 951-960.
5. Ruirmerman R, Hilbers P, Van Rietbergen B, Hiuskes R. A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *J Biomechanics* 2005; 38: 931-941.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 4

SEPARAREA SELECTIVĂ A ACIZILOR CINAMIC ŞI P-METOXICINAMIC STUDIUL EXTRACŢIEI REACTIVE DIN AMESTEC

Maria Cămăruţ[1], Anca-Irina Galaction[2], D. Caşcaval[1]
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Inginerie Chimică
1 Departamentul de Inginerie biochimică
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Catedra de Tehnologie Protetică şi Biotehnologii

SELECTIVE SEPARATION OF CINNAMIC AND P-METHOXYCINNAMIC ACIDS. THE STUDY ON REACTIVE EXTRACTION FROM MIXTURE (Abstract): Cinnamic and p-methoxycinnamic acids have been separated from their mixture by reactive extraction with Amberlite LA-2 dissolved in n-heptane. The efficiency and the selectivity of their separation is controlled by the pH-value and extractant concentration, the optimum conditions being the pH-value of aqueous phase of 2 and the extractant concentration into the organic phase of 10 g/l.
Key words: CINNAMIC ACID, P-METHOXYCINNAMIC ACID, AMBERLITE LA-2, REACTIVE EXTRACTION, SELECTIVITY FACTOR

Acidul cinamic, denumire dată acidului 3-fenil-2-propenoic sau acid fenilacrilic, este un compus natural derivat al fenilalaninei, existent în mod natural în plante (scorţişoară, răşina unor arbori din specia *Liquidambar*, balsam de tolu, balsam de Peru). Acest acid, precum şi derivaţii săi, reprezintă elementele structurale de bază în formarea ligninei în plantele superioare. De asemenea, el este un intermediar în biosintetizarea unor metaboliţi secundari (pigmenţi, compuşi cu gust iute care resping ierbivorele).

Principala utilizare a acidului cinamic se regăseşte în industria cosmetică, la fabricarea parfumurilor, în special sub forma de esteri metilic, etilic, benzilic. În acelaşi timp, acidul cinamic ca atare, sau derivaţii săi: acizii p-hidroxicinamic şi p-metoxicinamic, se utilizează în diferite preparate farmaceutice, pentru tratarea afecţiunilor pulmonare, a cancerului, a lupusului, a alergiilor, a infecţiilor intestinale (diaree, dizenterie), având activitate antibacteriană şi antifungică (1,2).

Acidul cinamic se poate obţine, alături de acizii p-hidroxi- şi p-metoxicinamic, prin extracţie din materii prime vegetale prin sinteză chimică sau biosinteză. Recent, au fost experimentate noi procedee de extracţie (extracţie cu fluide supercritice, extracţia în faza de vapori, extracţie cu lichide sub presiune), însă cu o aplicabilitate limitată în prelucrarea unor cantităţi mari de materii prime (3,4,5,6). Procedeele chimice sunt scumpe, datorită costului materiilor prime şi al etapelor de purificare, şi generează cantităţi ridicate de produse secundare, cu utilizări restrânse.

Din aceste motive, au fost dezvoltate procedee de obţinere a acidului cinamic şi a derivaţilor săi (acizii p-hidroxi- şi p-metoxicinamic) cu ajutorul microorganismelor sau enzimelor. În acest scop au fost cultivate

Saccharomyces cerevisiae, *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.*, *Rhodotorula sp.*, *Rhodosporidium sp.*, *Sporobolomyces sp.*, *Rhizoctonia solani*, *Trichosporon cutaneum*, *Rhodobacter sp.* pe substrat de glucoză, fructoză, zaharoză, *Cellulomonas galba* pe substrat de n-parafine cu adaos de alchilbenzeni (6,7).

Cu excepţia lucrărilor publicate anterior de colectivul nostru (8,9), în literatură nu sunt raportate studii referitoare la posibilitatea separării individuale sau selective a acidului cinamic sau a celorlalţi doi acizi prin extracţie reactivă din lichidele de fermentaţie sau din mediile enzimatice. Conform rezultatelor anterioare, separarea acizilor cinamic şi p-metoxicinamic prin extracţie devine eficientă dacă în solvent se adaugă un extractant de tip aminic capabil să reacţioneze cu aceşti acizi şi să îi transforme în compuşi hidrofobi (extracţie reactivă) (8,9).

Pentru stabilirea condiţiilor optime de separare selectivă a celor doi compuşi prin extracţie reactivă, în lucrare sunt continuate studiile anterioare, prin abordarea extracţiei cu lauril-triachilmetilamina, Amberlite LA-2, dizolvată în n-heptan, a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic din amestec.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentele s-au realizat într-o coloană de extracţie cu agitare vibratorie, care oferă avantajul unei arii interfaciale de contact dintre faze foarte mari şi atingerii rapide a echilibrului. Echipamentul experimental a fost descrís în detaliu în lucrările anterioare (8,9). Durata extracţiei a fost de 1 minut.

Acizii au fost extraşi dintr-o soluţie alcoolică apoasă (50% vol. alcool etilic), concentraţia iniţială a fiecărui acid din amestec fiind de 0,2 g/l. Valoarea pH-ului fazei apoase iniţiale a variat între 2 şi 8 şi a fost măsurat cu ajutorul unui pH-metru digitalic de tipul Consort C 836. Corecţia pH-ului la valorile prestabilite s-a realizat cu o soluţie 3% H_2SO_4, respectiv cu o soluţie 3% NaOH. În timpul experimentelor nu s-au înregistrat modificări ale pH-ului fazei apoase.

Extracţia s-a realizat cu n-heptan în care a fost dizolvat Amberlite LA-2. Concentraţia extractantului a variat între 0 şi 60 g/l (0,16 M). Raportul volumic dintre faza apoasă şi faza organică a fost 2, respectiv câte 100 ml din faza apoasă şi 50 ml din faza organică.

Analiza procesului de extracţie reactivă a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic s-a realizat prin intermediul randamentelor separării şi al coeficienţilor de distribuţie. Aceştia s-au calculat prin dozarea acizilor din soluţia iniţială şi din rafinat şi efectuarea bilanţului de masă al solutului în sistemul de extracţie. Dozarea s-a realizat prin metoda HPLC (10). În acest scop, s-a utilizat o coloană tip LiChrospher RP-18, eluentul fiind un amestec acid acetic - metanol - acetonitril - apă în raport volumic de 0.1 : 5 : 34 : 61. Debitul fazei mobile a fost de 1 ml/min, temperatura fiind de 25°C. Detecţia s-a realizat în domeniul UV la 280 nm.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Extracţia reactivă a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic se bazează pe formarea la interfaţa de separare dintre fazele apoasă şi organică a unor compuşi puternic hidrofobi, ca rezultat al reacţiei dintre Amberlite LA-2, E, şi gruparea -COOH a celor doi acizi, R-COOH (8,9):

$$R\text{-}COOH_{(aq)} + n\ E_{(o)} \rightleftarrows R\text{-}COOH.E_{n\,(o)}$$

După cum s-a constatat anterior, în condiţiile în care acidul cinamic este nedisociat în soluţie apoasă (la pH=2), structura compusului interfacial este R-COOH.E_2, disocierea acidului, la valori mai mari de pH, inducând formarea la interfaţă a unor compuşi de tipul R-COOH.E (9). Extracţia acidului cinamic la pH=5 şi extracţia acidului

p-metoxicinamic indiferent de valoarea pH-ului decurg cu participarea numai a câte unei molecule de extractant la formarea compusului interfacial, acest compus fiind de tipul R-COOH.E în ambele cazuri (9). Aceste studii au indicat faptul că eficienţa separării este controlată de valoarea pH-ului, prin intermediul gradului de ionizare al solutului. În acest sens, în intervalul de pH=2-4, randamentul extracţiei reactive a acidului cinamic a fost considerabil mai mare decât cel al acidului p-metoxicinamic, datorită ionizării grupării metoxi prin protonarea oxigenului (9). Pentru valori mai ridicate ale pH-ului, datorită hidrofobicităţii şi aciditaţii superioare a acidului p-metoxicinamic (pKa=4,44 pentru acidul cinamic, pKa=4,28 pentru acidul p-metoxicinamic, la 25°C (11)), randamentul extracţiei reactive a acestui acid l-a depăşit pe cel al extracţiei reactive a acidului cinamic (9).

Concluziile anterioare au fost confirmate de experimentele referitoare la separarea celor doi acizi din amestec prin extracţie reactivă cu Amberlite LA-2 dizolvat în n-heptan. Similar extracţiei individuale, din figura 1 se observă deosebiri între corelaţiile grafice dintre gradele de extracţie şi valoarea pH-ului.

De aceste diferenţe este responsabilă protonarea grupării metoxi din structura acidului p-metoxicinamic (9). Gradul de extracţie al acidului cinamic scade continuu cu creşterea pH-ului, datorită disocierii grupării carboxil. În schimb, evoluţia gradului de extracţie cu Amberlite LA-2 al acidului p-metoxicinamic înregistrează un maxim, corespunzător valorii pH-ului de 4, după care scade similar celei înregistrate pentru acidul cinamic. Existenţa maximului este rezultatul a două fenomene contrare care se produc odată cu creşterea pH-ului soluţiei apoase: diminuarea gradului de protonare a grupării metoxi, ceea ce favorizează extracţia, respectiv disocierea grupării carboxil, cu efect negativ asupra extracţiei reactive.

Pentru caracterizarea selectivităţii separării a fost introdus *factorul de selectivitate*, definit ca raportul dintre gradul de extracţie al acidului cinamic şi cel al acidului p-metoxicinamic. Din figura 2 se observă ca aceasta mărime scade puternic cu creşterea pH-ului, cea mai mare selectivitate fiind obţinută la pH=2.

Indiferent de pH-ul fazei apoase, concentraţia Amberlite LA-2 în faza organică manifestă o influenţă semnificativă asupra eficienţei şi selectivităţii extracţiei reactive a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic, după cum se observă din figura 3.

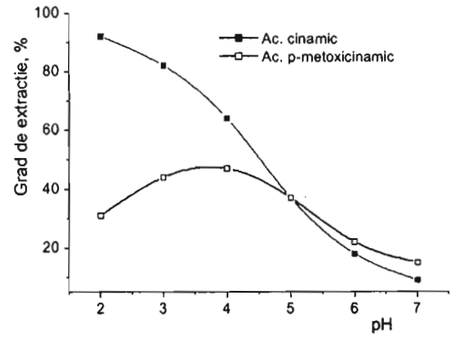


Fig. 1. Influenţa valorii pH-ului soluţiei apoase asupra eficienţei extracţiei reactive a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic din amestec (concentraţie Amberlite LA-2 10 g/l)

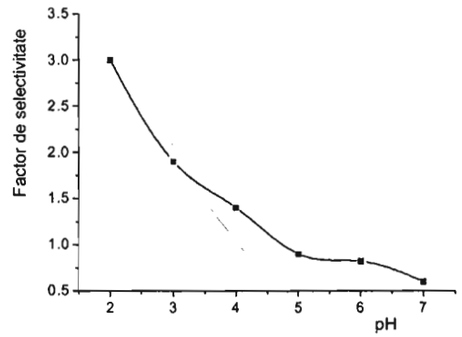


Fig. 2. Influenţa valorii pH-ului soluţiei apoase asupra factorului de selectivitate (concentraţie Amberlite LA-2 10 g/l)

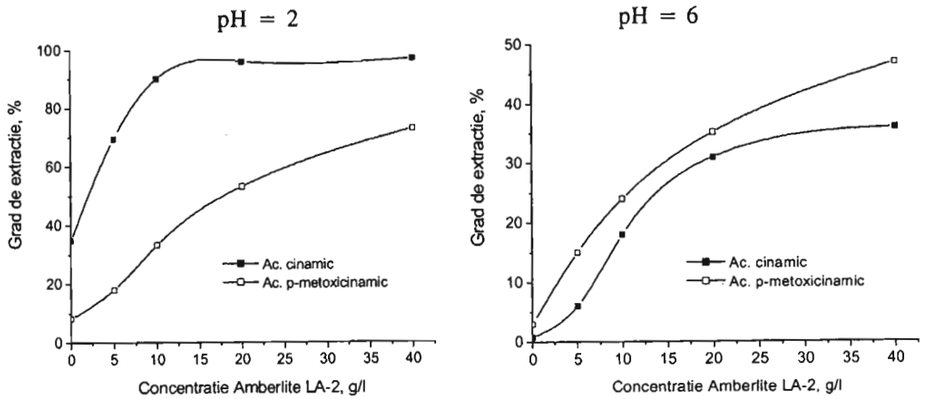


Fig. 3. Influenţa concentraţiei extractantului în faza organică asupra eficienţei extracţiei reactive a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic

Randamentul extracţiei reactive a acidului cinamic creşte puternic până la o concentraţie de 10 g/l Amberlite LA-2, pentru pH = 2, respectiv 20 g/l Amberlite LA-2, pentru pH=6, peste aceste valori eficienţa separării rămânând la un nivel relativ constant. Eficienţa extracţiei reactive a acidului p-metoxicinamic creşte puternic cu concentraţia extractantului, efect mai pronunţat pentru realizarea separării la pH=6.

Din motivele prezentate mai sus, ordinea eficienţei extracţiei reactive se inversează în domeniul apropiat de pH-ul neutru, comparativ cu domeniul acid.

Conform rezultatelor studiilor anterioare (9), influenţa concentraţiei Amberlite LA-2 se datorează mecanismului de realizare a extracţiei reactive. În acest sens, s-a constatat că extractantul formează în faza organică asociaţii moleculare, posibil micelare, care induc solvatarea produsului de reacţie, fenomen care se manifestă mai puternic în cazul extracţiei acidului p-metoxicinamic la pH=2 şi al extracţiei ambilor acizi la pH=6.

Analiza influenţei concentraţiei extractantului în n-heptan asupra factorului de selectivitate a indicat modificări importante ale sensului de variaţie a acestui parametru, în funcţie de pH-ul la care se realizează

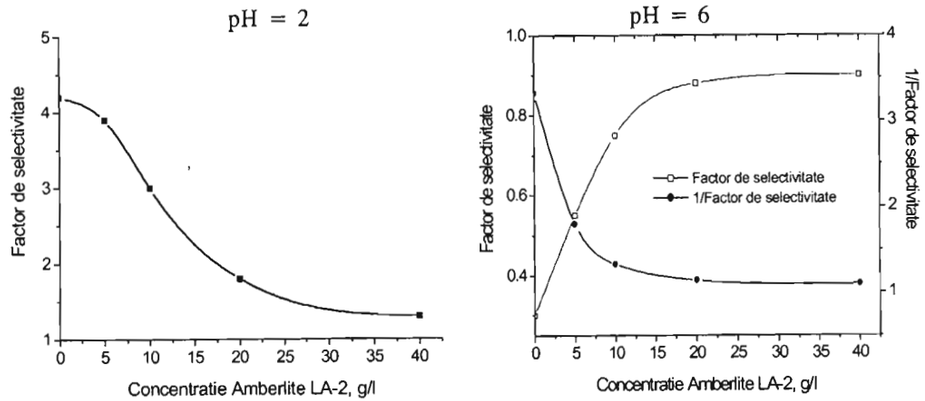


Fig. 4. Influenţa concentraţiei extractantului în faza organică asupra factorului de selectivitate

separarea (fig. 4).

La pH=2, factorul de selectivitate scade continuu cu creşterea concentraţiei extractantului, de la valoarea de 4,3, corespunzătoare extracţiei fizice a acizilor, la 1,4 pentru 40 g/l Amberlite LA-2. În schimb, la pH=6, factorul de selectivitate creşte odată cu creşterea concentraţiei Amberlite LA-2 în solventul organic, însă rămâne subunitar pe întreg domeniul de variaţie a concentraţiei extractantului.

Prin analizarea informaţiilor experimentale obţinute, s-a admis că este posibilă separarea selectivă a amestecului dintre acidul cinamic şi acidul p-metoxicinamic mai avantajos prin extracţia reactivă a acidului cinamic. Pentru separarea selectivă eficientă a amestecului trebuie ca extracţia reactivă să se realizeze la pH = 2 şi 10 g/l Amberlite LA-2 în n-heptan, condiţii în care este separat 92% din acidul cinamic, iar factorul de selectivitate este 3.

CONCLUZII

Studiul separării din amestec a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic prin extracţie reactivă cu Amberlite LA-2 dizolvat în n-heptan a indicat faptul că eficienţa şi selectivitatea separării sunt controlate de valoarea pH-ului, prin intermediul gradului de ionizare al solutului, precum şi de concentraţia extractantului.

Rezultatele experimentale au sugerat faptul că este mai avantajos ca separarea celor doi acizi să se realizeze prin extracţia reactivă a acidului cinamic din amestec, condiţiile optime stabilite fiind: pH-ul soluţiei apoase 2, concentraţia Amberlite LA-2 în solventul organic de 10 g/l.

BIBLIOGRAFIE

1. Saraf AS, Simonyan AV. Synthesis and antiallergic activity in a series of cinnamic acid. *Pharm Chem J* 1992; 26: 598-602.
2. Tawata S, Taira S, Kobamoto N, Zhu J, Ishihara M, Toyama S. Synthesis and antifungal activity of cinnamic acid esters. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 909-1004.
3. Bartova M, Opletal L, Chobot V, Sovova H. Liquid chromatographic analysis of supercritical carbon dioxide extracts of *Schizandra chinensis*. *J Chromatogr B: Anal Technol Biomed Life Sci* 2002; 77: 283-286.
4. Palma M, Pineiro Z, Barroso C. In-line pressurized-fluid extraction-solid-phase extraction for determining phenolic compounds in grapes. *J Cromatogr A* 2002; 968: 1-23.
5. Smelz EA, Engelberth J, Tumlinson JH, Block A, Alborn HT. The use of vapor phase extraction in metabolic profiling of phytohormones and other metabolites. *Plant J* 2004; 39: 790-796.
6. Naczk M, Shahidi F. Extraction and analysis of phenolics in food. *J Cromatogr A* 2004; 1054: 95-99.
7. Parales RE, Bruce NC, Schmid A, Wackett LP. Biodegradation, biotransformation and biocatalysis (B3). *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 4699-4706.
8. Cămăruţ M, Galaction AI, Casşcaval D. Separation of trans-cinnamic acid by reactive extraction in low-polar solvent. *Roum Biotechnol Lett* 2006; 11: 2897-2899.
9. Galaction AI, Caşcaval D, Cămăruţ M, Dumitraşcu A. Separarea selectivă a acizilor cinamic şi p-metoxicinamic prin extracţie reactivă. 1. Studiul mecanismului separării individuale. *Rev Chim* 2007; in press.
10. Wen KC, Huang CY, Liu FS. Determination of cinnamic acid and paeoniflorin in traditional Chinese medicinal preparations by high-performance liquid chromatography. *J Cromatogr* 1992; 593: 191-197.
11. Weast RC. *Handbook of Chemistry and Physics*. 54th ed. Cleveland: CRC Press, 1974.

ISTORIA MEDICINEI

RELAŢIILE SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI CU LUMEA ŞTIINŢIFICĂ EUROPEANĂ ÎN PRIMELE DECENII DE ACTIVITATE

E.G. Brodel[1], Cristina Ionescu[2]
1 München
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Istoria Medicinei

SCIENTIFIC COLLABORATION OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCE IN JASSY WITH PROMINENT EUROPEAN SCIENTISTS DURING THE FIRST DECADES OF ITS EXISTENCE (Abstract): This article details the scientific collaboration of the Society of Medicine and Natural Science in Jassy with prominent European scientists during the first decades of its existence. The intensity of the scientific contacts of the Society of Medicine and Natural Science in Jassy arise from detailed analysis of the correspondence that outlasts time in the state archive of Jassy. 75% of this correspondence was written in German, and most of it was sent from the German Confederation or the Austro-Hungarian Monarchy. This influence and contribution of German science in Moldavian natural science development, was undoubtedly in the first half of the 19th century. This can be attributed to dr. Iacob Cihac, one of the founders of the Society, who was born in Aschaffenburg (Germany) and studied medicine in Heidelberg (Germany), before he moved to Moldavia. Based on the initiative of drs. Cihac and Zotta, and not least the financial support of a part of the Moldavian nobility and the Moldavian government, the Society of Medicine and Natural Science in Jassy was founded in 1833. This became the first scientific society in the territory of modern Romania. Since the inception of the Moldavian Society of Medicine and Natural Science in Jassy, it has pushed the boundaries of a simple scientific society. This society provides an encyclopaedic framework of most of the scientific subjects of the 19th century (medicine, pharmacy, natural science, agronomy, palaeontology and geology). It played a major role during the democratisation of the Moldavian education system, for example by founding a medical school teaching in the Romanian language in Jassy. The society survived and continued to maintain scientific activities during all the political changes in Moldavia during the 19th century, particularly the revolution of 1848 and the unification process of Romania. The influence and activity of the society in Jassy has continued to make a significant contribution to science and education development in Romania, until today. **Key words**: SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCE IN JASSY

Tendinţa de structurare şi centralizare a activităţii, practicată în *Cercurile de Lectură Ştiinţifică* existente la începutul secolului al XIX-lea, a avut ca rezultat constituirea primelor *Societăţi de Medici şi Naturalişti* în Europa. La Iaşi, o înlănţuire fericită, a făcut să evolueze pozitiv *Cercul de cetire medicală* din 1829 spre *Cercul ieşean de lectură medicală* din 1830, ducând la constituirea, a ceea ce avea să devină un nucleu, din punct de vedere ştiinţific, cultural şi social, în anul 1833, *prima* Societate de Medici şi Naturalişti din Peninsula Balcanică. În acest context de cristalizare a ştiintelor moderne este demn de menţionat rolul decisiv al acestor noi structuri la înfiinţarea de muzee, biblioteci, spitale, clinici, facultăţi şi universităţi importante.

Crearea Cercului de Lectură Ştiinţifică în anul 1830 la Iaşi a fost doar un început. Cercul de lectură cuprindea 11 doctori în medicină (Cihac, Zotta, Rolla, Jumette, Huber, Viola, Metz, Samurcaş, Kornhofer, Ilasciuc, Teodori), 5 spiţeri (Pădure, Johann Binder, Kraus, Abrahamfi, Vasiliu) şi 7 membri aparţinând altor profesii (Gh. Asachi, Wieckmann, Winkler, Hyp. Wolanski, Hatman Bogdan, Al. Ghica şi N. Ghica). *„Contactul dintre oamenii aceştia cu studii academice, discuţiile în jurul publicaţiilor citite au trezit nevoia înfiinţării unei societăţi ştiinţifice pe baze mai temeinice"*, meritul principal fiind al celor doi membri activi ai Cercului de Lectură Ştiinţifică, respectiv protomedicul Mihail Zotta şi doctorul Jacob Cihac (1).

Iacob Cihac, de origine cehoslovacă, s-a născut în oraşul Aschaffenburg (Germania) şi a studiat medicina în cadrul Universităţii din Heidelberg. În anul 1825 a vizitat Iaşul unde s-a stabilit ulterior pentru o perioadă îndelungată, mai exact până în 1853. Rolul decisiv al lui Cihac în constituirea societăţii este evidenţiat atât în discursul din 1836 al vornicului Constantin Sturdza, în calitatea sa de Preşedinte al Societăţii, cât şi de cei care s-au ocupat de istoricul ei (D. Grecescu, Dan Bădărău, Jean Livescu s.a.) (1).

Fără îndoială că dorinţele şi iniţiativele doctorilor Cihac şi Zotta de a constitui o societate ştiinţifică nu s-ar fi putut concretiza fără sprijinul nemijlocit şi incontestabil al unei părţi a boierimii şi a conducerii ţării.

După plecarea definitivă în Bucovina a doctorului Zotta, Cihac a dovedit un viu interes faţă de opera pe care a iniţiat-o, preocupare dominantă a întregii sale vieţi (1).

Având în vedere că doctorul Cihac provenea din lumea ştiinţifică germană, cele mai rodnice colaborări, cât şi marea majoritate a corespondenţei sale, s-au realizat într-o proporţie de circa 75% cu membrii corespondenţi de origine germană şi austriacă. Dovada vie şi incontestabilă a influenţei şi contribuţiei ştiinţifice germane, în relaţiile cu Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi, o reprezintă corespondenţa extrem de valoroasă aflată în Arhivele Statului din Iaşi cât şi datele oferite de Muzeul de Ştiinţe Naturale.

S-a stabilit astfel faptul că 73% din membrii corespondenţi au fost de origine germană şi austriacă, au existat membrii corespondenţi de origine elveţiană (mai exact 50% elveţieni de naţionalitate germană şi 50% elveţieni de naţionalitate franceză), 7% erau de origine franceză, iar singurul corespondent de origine americană a fost Prinţul Charles L. Bonaparte (nepotul lui Napoleon Bonaparte) (fig. 1), acesta redactându-şi misivele în limba franceză (2).

10,5 % din membri proveneau din lumea ştiinţifică franceză, 4% au fost de ori-

Fig. 1. Prinţul Charles L. Bonaparte (3)

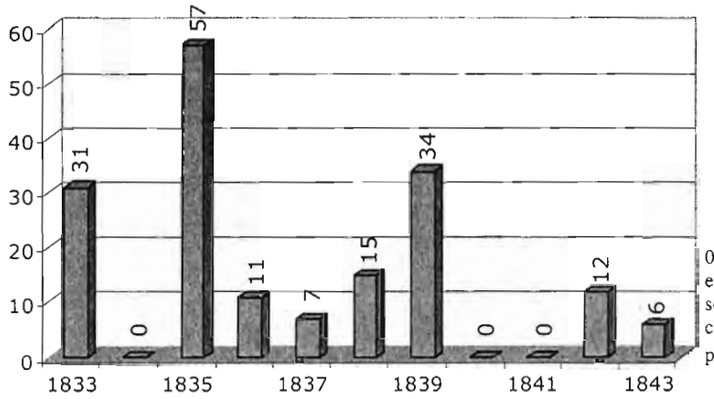


Fig. 2. Etapele referitoare la recrutarea cronologică a noilor membri

gine rusă (limba utilizată fiind română pentru corespondenţii din Basarabia şi franceza pentru corespondenţii de origine rusă), 1% din membrii corespondenţi erau de origine poloneză şi 1% au fost de origine ucraineană (în perioada respectivă aparţinând teritorial de Imperiul Austro-Ungar, astfel că limba de corespondenţă a fost germana în marea majoritate a scrisorilor cercetate), 1% din membrii corespondenţi aveau origine ungară (şi în acest caz limba folosită a fost limba germană); astfel, 7% din membrii corespondenţi proveneau din lumea ştiinţifică a Estului Europei, pentru ca 2% din membrii corespondenţi să fie de origine greacă, 2% engleză, 1% de origine indiană, 1% originea era suedeză, 1% olandeză şi 1% au fost de origine română (Ţara Românească).

Cronologic, corespondenţa datează din perioada 1833-1843. Recrutarea membrilor corespondenţi a fost fluctuantă şi influenţată direct de activitatea fondatorului societăţii, doctorul Iacob Cihac. Un exemplu relevant îl reprezintă constituirea primului grup de corespondenţi după vizita lui Cihac la Congresul de Ştiinţe Naturale din Freiburg, Germania. (4). Expediţia ştiinţifică rusofranceză, întreprinsă în Moldova în anul 1837, a dus la crearea de noi relaţii şi astfel, numărul corespondenţilor a crescut.

Etapele referitoare la recrutarea cronologică a noilor membri şi menţiunile cronologice referitoare la corespondenţa acestora este marcată statistic de graficul următor (fig. 2).

În concluzie, rezultatele obţinute în urma analizei corespondenţei Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi din primele decenii de activitate dezvăluie influenţa şi aportul incontestabil al lumii ştiinţifice germane în procesul de creare şi dezvoltare a ştiinţelor naturii la începutul secolului al XIX-lea.

Un alt aspect esenţial îl constituie procesul extrem de dinamic şi intensitatea legăturilor ştiinţifice ale Societăţii cu cele mai importante personalităţi ştiinţifice din Europa Occidentală încă de la începutul secolului al XIX-lea, precum şi faptul că Iaşul a fost privit cu interes, admiraţie şi respect de către acestea.

Unul dintre nenumăratele exemple îl reprezintă dr. Cretzschmar, primul director al Societăţii Ştiinţifice Senkenberg (constituită la iniţiativa lui J.W. Goethe, în Frankfurt pe Main, Germania), care era, de altfel, Membru de Onoare al Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi (5). O interesantă paralelă o constituie înfiinţarea Facultăţii de Medicină din Frankfurt pe Main având ca fundament Societatea Ştiinţifică Senken-

Fig. 3. Dr. Philipp Jakob Cretzschmar (6)

Fig. 4. Contele Casper Sternberg (8)

berg, exact ca în Iaşi, unde Societatea de Medici şi Naturalişti a pus bazele Facultăţii de Medicină.

Pe linia continuităţii colaborărilor în plan ştiinţific este demn de menţionat aportul şi ajutorul acordat de arhivarii Institutului Senkenberg în traducerea şi descifrarea scrisorilor dr. Cretzschmar purtate cu societatea ştiinţifică ieşeană, scrisori bine conservate de arhivele ieşene (fig. 3).

O altă colaborare deosebit de interesantă şi inedită o reprezintă transpunerea scrisorilor Contelui Sternberg (fig. 4) adresate doctorului Cihac, în limba germană actuală, de către doamna Claudia Schweizer din Viena (autor al unei biografii a Contelui Sternberg) (7). Cu această ocazie, mulţumim doamnei Schweizer pentru sprijinul acordat, prezentând mai jos respectiva scrisoare.

„Sternberg an Cihac, Prag 14.11.1837
Euer Wohlgeboren
Das mir mit der geehrten Zuschrift vom 4ᵗ Sept/23 Aug 1.J. übersendete Exemplar des von Euer Wohlgeboren verfassten Handbuches der Naturgeschichte, erhielt ich erst nachdem sich die Versammlung der Naturforscher und Ärzte längst wieder getrennet hatte. Mit Vergnügen würde ich sonst derselben dies in Jassy in der Landessprache gedruckte Werk mitgeteilt, und gewiss würde auch sie dasselbe mit vieler Teilnahme als Beweis der Fortschritte der Naturwissenschaften in jener Gegend empfangen haben.

Ermächtiget das genannte Werk der Bibliothek des vaterländischen Museums in Böhmen einzuverleiben habe ich es dahin abgegeben, und gebe mir hiermit die Ehre Euer Wohlgeboren im Namen des genannten Institutes für dies sehr interessante Geschenk den verbindlichsten Dank zu erstatten

Mit vorzüglicher Hochachtung
Euer Wohlgeboren ergebenster
KG Sternberg
Prag den 14ᵗᵉⁿ Nofember 1837.

Contele Sternberg către Cihac, Praga 14.11.1837

Prea Stimate Domn,

Scrisoarea trimisă la data de 4 septembrie anul curent însoţită de manualul de

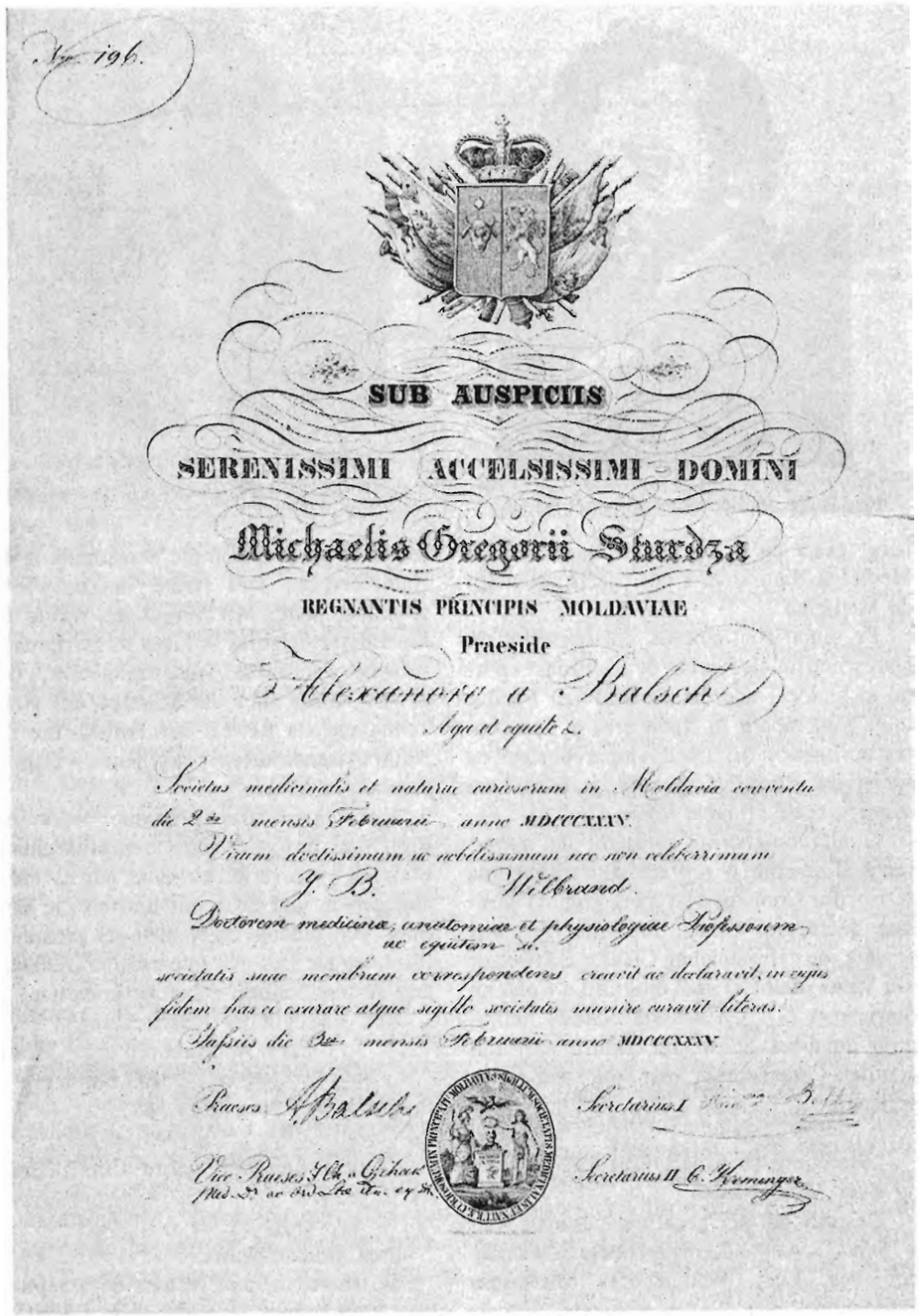

SUB AUSPICIIS
SERENISSIMI ACCELSISSIMI DOMINI
Michaelis Gregorii Sturdza
REGNANTIS PRINCIPIS MOLDAVIAE
Praeside
Societas medicinalis et naturae curiosorum in Moldavia conventu
Virum doctissimum ac nobilissimum nec non celeberrimum
J. B. Wilbrand
Doctorem medicinae, anatomiae et physiologiae Professorem
societatis suae membrum correspondens creavit ac declaravit, in cujus
fidem has ei exarare atque sigillo societatis munire curavit literas.

Fig. 5. Certificat de membru corespondent acordat profesorului J.B. Willbrand (9)

„Istorie Naturală" întocmit de dumneavoastră a ajuns în posesia mea la mult timp după întrunirea Medicilor şi Naturaliştilor. Perspectiva unei introduceri a lucrării din Iaşi, întocmită în limba originară, în cadrul întrunirii ar fi fost deosebit de măgulitoare, reprezentând dovada concretă a progresului ştiinţelor naturii în ţara dumneavoastră.

Lucrarea a fost donată Bibliotecii Muzeului Naţional din Boemia care a primit cu onoare cadoul domniei voastre deosebit de interesant, însărcinându-mă pe mine de a vă mulţumi în numele acestei instituţii.

Al dumneavoastră sincer devotat,
Conte K. G. von Sternberg
Praga, 14 noiembrie 1837"

Cooperarea în planul cercetării corespondenţei societăţii ieşene a condus la descoperirea unui Certificat de Membru Corespondent oferit profesorului J.B. Wilbrand din Giessen, în anul 1835, care se află în stare bună în Arhivele Statului din Darmstadt (Germania) (fig. 5). Acest fapt a fost posibil în urma colaborării autorului cu dr. Christian Maaß din Herbon, care a realizat o valoroasă biografie a profesorului Wilbrand, după 15 ani de cercetare ştiinţifică minuţioasă, fiind rodul pasiunii sale pentru istoria medicinei (10).

Cercetând lista membrilor corespondenţi cât şi a corespondenţei din arhivele ieşene, nestudiată de peste 85 de ani, se remarcă faptul că, în general, au fost aleşi savanţii cei mai de seamă şi cei mai valoroşi din diferite centre ştiinţifice ale Europei. Societatea se putea mândri că unii din membrii corespondenţi reprezentau adevărate glorii ale ştiinţei: J.J. Berzelius, Alexander von Humboldt, F. Jaeger, R. Bright, G.J.Guthrie etc (11).

Institutul de Biochimie al Academiei Române întreţine, până în prezent, o serie de colaborări şi parteneriate ştiinţifice cu Universitatea din Saarland, acţiuni iniţiate şi finanţate de Fundaţia Humboldt. Toate aceste aspecte reprezintă doar câteva exemple extrem de grăitoare ale activei cooperării ştiinţifice româno-germane şi de fapt româno-europene de la începutul secolului al XIX-lea şi până în prezent.

Reacţia personalităţilor şi instituţiilor mai sus menţionate privind existenţa şi activitatea depusă de Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi a fost şi este unanimă: respect, admiraţie şi interes.

Concluzionând, afirmăm că, de la începutul înfiinţării, societatea ieşeană depăşea caracterul şi obiectivele unei simple societăţi medicale şi se îndrepta spre o cuprindere enciclopedică a numeroase ramuri ştiinţifice (medicină, farmacie, ştiinţe naturale, agronomie, paleontologie, geologie).

Caracterul enciclopedic a fost imprimat, pe de o parte, de Gheorghe Asachi care dorea să implice societatea în dezvoltarea ştiinţelor în regiune cât şi propăşirea economiei ţării, şi, pe de altă parte, de Cihac, în calitate de promotor al curentului naturalist în regiune, care aborda un câmp larg al ştiinţei: geologie, botanică, zoologie, chimie, mineralogie, paleontologie etc. (12). Evoluţia tehnologică, despărţirea meşteşugurilor de agricultură, naşterea burgheziei şi toate schimbările în plan socio-economic din această perioadă, au atras necesitatea dezvoltării economiei cu ajutorul ştiinţelor (13). Progresul unor ramuri ale economiei a necesitat mână de lucru calificată şi cadre tehnice corespunzătoare şi, ca atare, înfiinţarea şcolilor şi a universităţilor şi democratizarea învăţământului. Organizarea unui învăţământ superior în limba română, accesibil populaţiei ţării, a devenit o problemă esenţială pentru clasa politică a vremii. Acest proces a fost implementat şi realizat prin intermediul societăţii ştiinţifice ieşene, care reprezintă, de fapt, fundamentul pe care s-a creat Facultatea de Medicină din Iaşi.

În acest context istoric, Societatea de Medici şi Naturalişti a contribuit nemij-

locit, prin activitatea întreprinsă, la dezvoltarea culturii şi a economiei ţării.

Manualul de „Istorie Naturală", conceput de Cihac, prezintă o importanţă deosebită, fiind primul manual de ştiinţe naturale tipărit în limba română. Cihac a prezentat acest manual în cadrul Congresului Naturaliştilor din Freiburg în anul 1838. La acest congres, Cihac a făcut o comunicare intitulată „Progresele civilizaţiei în Principatul Moldovei", pe care a tradus-o în limba germană şi a trimis-o oamenilor de ştiinţă şi bibliotecilor principale din Europa. În prezentarea sa, Cihac a expus progresele înfăptuite în Moldova în domeniul culturii şi al ştiinţei. În ultima parte a expunerii, el a arătat evoluţia ştiinţelor naturale şi importanţa înfiinţării şi a dezvoltării Muzeului de Ştiinţe Naturale din Iaşi. Cu deosebită plăcere şi mândrie el a prezentat colecţiile şi principalele piese achiziţionate de acest muzeu.

Societatea şi-a continuat activitatea şi în timpul revoluţiei de la 1848 şi a luptelor politice pentru Unire, mobilizând toate forţele progresiste, participând activ la transformările sociale ale vremii. În ianuarie 1859 a avut loc, în sala de şedinţe a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, Adunarea Deputaţilor Partidei Naţionale. În cadrul acesteia s-a decis candidatura la domnie a lui Al.I. Cuza. Votarea s-a făcut în urna Societăţii, iar bilele se regăsesc şi astăzi în muzeu.

BIBLIOGRAFIE

1. Pruteanu P. *Iacob Cihac*. Bucureşti: Ed. Ştiinţifică, 1966.
2. *** Der forstwirtschaftliche Unterricht an der Univ. Gießen 1881 und in der Festschrift zur dritten Jahrhundertfeier der Universität Gießen, R. Heß, Gießen 1907, S. 436.
3. *** *Charles Lucien Jules Laurent Bonaparte*, Lithographie von J. H. Magwre, 1849.
4. *Albina Românească*, 6 nov. 1838.
5. *Neue Deutsche Biographie*, Bd. 3, S. 411 f., 1952.
6. Klötzer W (Hg.) *Frankfurter Biographie*. Frankfurt am Main: Kraemer Bd. 1, 1994.
7. *** Arhivele Statului din Iaşi, Scrisoare originală *Sternberg an Cihak*, Prag 14.11.1837.
8. *** Caspar Graf Sternberg, Lithographie von J. Kriehuber, 1837.
9. *** Hessisches Staatsarchive Darmstadt, Willbrandnachlass.
10. Maaß C. *Johan Bernhard Wilbrand (1779-1846): Herausragender Vertreter der romantische Naturlehre in Giessen*. Giessen: Wilhelm Schmitz Verlag, 1994, 103.
11. Bogdan NA. *Societatea Medico-Naturalistă şi Museul Istorico-Natural din Iaşi 1830-1919*. Iaşi, 1919.
12. Bulei I. *A short history of Romania*. Bucharest, 2005, 76.
13. Enescu NC. *Gheorghe Asachi*. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1962.

INDEX

INDEX AUTORI

A
Aanei C 748
Abushab S **216**, 435, **669**
Achim I **175**
Acs B 912
Albu A **258,** 500
Aldea A. 125, **439,**
Aldea MJ 678
Alexa ID 803
Alexa O **184, 428,** 959
Alexiadis G 710
Amarandei ME 1028
Amălinei C **200**
Anca AI 818, **912**
Andrei C 144
Andriescu Ionescu L 49, 129, 402, 940
Angheloni T 363
Anisie E 702
Anistoroaei D 1052
Antohe M 1040
Apostol I 295, **540**
Apostu M **530,** 779
Aprodu G 358
Aprotosoaie C 1070
Aramă ŞtS **818**
Aramă V 818
Arghiri E 352
Arsenescu-Georgescu C 115,121, 607
Artene A **391**
Asandei R 379
Aursulesei V 44, 345, **601**
Avram E 549
Azoicăi D 82, 210, 265, 626, 1012
B
Bafani S 976
Balansard G 285
Baltag A 44
Baniţă M **464**
Baran D **295**
Bărbării L 1001
Bârliba I **1005**
Baroi G 658
Bădescu A 734
Bădescu AC **512**
Bădicuţ I 276
Bălan G 423
Bălan M 238
Bălan R 216
Bălăceanu A **922**
Bănceanu G 965
Bărbuşelu M 972
Becheanu G 895
Beghim M 976
Bejan V **82, 626**
Belovici M **620**
Benedec D 290, **1065**
Bibire N 530, **779**
Bild W 9, 691
Bogdănici C 1005
Boiculesei LV 70, 265, 940
Boişteanu D 125, 379
Bolintineanu S 996
Borcea M 759
Bosânceanu M 125, 439
Botez P 1084
Bradea C 396, 402
Braha E 363
Bredeţean O **446**
Brezan F 912
Brezuleanu C **1046**
Briotă L 115
Brînză N **65, 852**
Brînzeu Teodorescu D 783, 918
Brodel EG **1094**
Brumariu O **44,** 70
Bucişcanu I 544
Bugioeanu C 338
Buiuc D 276, 512, 516, 768
Bulacovschi V 1079
Bulat Cr 402
Burcoveanu C 402, **423,** 972
Burlea M 386
Burlui A 303
Butcovan D **106**
Butnariu L 363
Butur D 494
Buţureanu Şt 435, 669
Buysschaert M 620
Buzdugan E 664
C
Carasevici E 702
Caşcaval D 1089
Cămăruţ M 1089
Căpâlneanu C 664
Căruntu ID 464, 734, 754
Cepoi V 27
Cernea D 683
Cernea N 464, **683**
Cernomaz A 352, 379
Cernucan DL **717**
Chifan M 402
Chifu C 972
Chiriac AP 549
Chirilă D 664
Chiseliţă I 125, 439
Cijevschi Prelipcean C **19,** 338, **575,** 811
Ciobanu A 358
Ciobanu DG **49,** 864
Ciobanu O 540
Ciochină AID 190, 303, 446
Ciochină P 190, **303**
Ciomârtan T 912
Cionca D 959
Ciubotariu D **981**
Ciucu Al 338
Ciupilan C 744
Clement D **856**
Cobzeanu MD **190**
Cojocariu C 57, **584**
Cojocaru I 643
Colar L 338
Coletă E 683
Coman AE 872
Coninck V 620
Constantea N **664**
Constantin C **946**
Constantinescu D 702
Constantinescu IR **477**
Corniţescu Fl 683
Costan OC **507**
Costan VV 232, **759,** 1056
Costea C 89
Costea R 135
Costin D 89, 946
Costinescu V 175
Costuleanu M 717, 748, 986
Cotuţiu C 216, 669
Covic A 27, 352
Covic M 363
Cozma A 265
Cozma GL 125
Cozmei C **702**
Creţ V 1001
Cristea C 864
Cristodor P **918**
Cristopoulos L 779
Crişan G **280**
Crişan S 664
Croitoru C 702
Crumpei F 161, 402, 442
Csep K 1001
Cuvinciuc V 89
D
Daaed AK 39
Dajbog E 673, 925
Datcu G 345, 601
Datcu MD 345, 601
Dămăceanu D 179
Dănilă I **228,** 482
Dănilă N 402
Dănilă R **129, 940**
Dănilă V 238
Dăscălescu C 402
Delicha E 613
Diaconescu V 338, 678
Diaconu C 423
Diaconu C 922
Diaconu G **386**
Diculescu M 895
DiGiorgio C 285
Dimitriu AG 70
Dobrea C 895
Dobrescu G 901

Dobrescu G 734
Dogaru C 423
Donca V 664
Dorneanu V 530, 535, 779
Dorobăţ C 383
Dragomir Cr 129, 402, 423, 673, 925, 940, 972
Drăgan S **877**
Drug VL 19, 190, **338,** 423, 575, 811
Duca E **244, 494**
Dudric V 664
Duma O **250**
Dumitraş S 358
Dumitrescu GF 89, 649, 1056
Dumitriu IL **454,** 717, **986**
E
Enache A 512
Enea M 179
Epure O 161
Esmaeili M 918
Eşanu S 965
Evghenios A 228
F
Feidler E 258, 500
Feier L 783
Feier V **783**
Ferariu D 402, 673, 932
Filimon R **255**
Filip L 270, 1022
Flaişer C **435,** 669
Florea I 901
Florea N 49
Fochi M 244
Foia L **748**
Forna NC **1040**
Fotea V 833
Fouskas J 613
G
Galaction AI 1089
Galazios G 710
Gavăt V 258, 500, 1028
Gavrilovici C **70**
Gavriluţ M 678
Găluşcă B 129
Georgescu D 722
Georgescu N 428
Georgescu Şt 402, 442, **932**
Georgopoulos F 613
Ghikas A 613
Giuşcă S 734
Glăja R 918
Gogălniceanu D 19, **232,** 754, 759, 811
Gogălniceanu P 575
Goldu I 1035
Golovcenco L **1052**
Gorduza EV **363, 990**
Grasu M 895
Graur M 329
Grămadă D 702
Grecu F 402, 423
Grecu M **115, 607**
Grigoraş C **632**
Grigoraş I 658,
Grigoraş M 442, 673
Grigoraş RC 265
Grigore I 386
Grigore M 990
Grigorescu C **125**
Grigorescu Em 1070
Grigorescu O 383
Grigorovici A 49, 402, 940
Gurzu B 454, 717, 986
Gurzu MB 454, 986
H
Haba D **89, 1056**
Hagiu BA 500
Haliga R **472**
Haliţchi C 44
Hâncu A **638**
Hanganu C 482
Hăncianu M **1070**
Hăulică I **9,** 696
Herescu D 265
Holicov M 678
Hristea A 818
Hurjui I 210
Hurmuzache ME 383
I
Iacob E 255
Iacob G **643**
Iacob S 643
Iagăru N 912
Iancău M 722
Iancu C 428
Ilie AM **1017**
Iliev G 990
Ilina D 965
Ilina R 877
Imre S 1074
Indrei A 89, 649, 1056
Indrei LL 258, **500,** 1022
Ion DA 818, 889
Ionescu C 1094
Ionescu E 487, 922
Ionescu M 965
Iordăchescu A 1056
Iosep G 439
Iosif D 895
Iurco L 965
Ivan A 82, 494, 626, 1012, 1017
Ivan L 106
J
Jianu F 664
K
Karamanidis D 710
Ketelslegers J 620
Kimar A 877
Koutsougeras G 710
Krausz T 280
L
Labă E 238
Lamatic C 895
Lambropoulou M **710**
Lazăr AM **307**
Lăcătuşu C 329
Lăcătuşu D 194
Lăzescu D 402
Leblanc A 620
Lefter LP 940
Leka V 959
Leuştean L 864
Limberis V 710
Lionte C **111, 906**
Luca Colev V 472
Luca V 383
Luncă S **416**
Lupaşcu Cr 161, 396
Lupu Bratiloveanu P 232
Lupuşoru CE 1070
M
Macahon C 901
Maftei ID **27**
Maier SS **544, 1079**
Maier V 544
Malgarinos G **613**
Manciuc C **383**
Mândrescu M 535
Manes J 270
Manole A 507, **885,** 1012, 1017
Manole M 1017
Manuc M **895**
Mardare D 477
Mareş M **768**
Marinca M 856
Marinescu M 442
Martiniuc V 990
Mavropol P 925
Măgureanu O 965
Mehier H 161
Michels L 190
Miclăuş V 280
Miere D **270,** 1022
Mihai B **329**
Mihai C 338, 1056
Mihai C 19, 575, **811**
Mihai L **593**
Mihailovici MS 57
Mihalache C 383
Mihalache Gr 373
Mihăescu Tr 65, 632, 702, 852
Mihălceanu E 990
Mincă DG 135
Miron A 1070
Miron I **358**
Miron L 358, 856
Mitrică D 575
Mitu F **901**
Mitu M 901
Miu S 626
Mocanu V 472
Mocean F **1022**
Mogoş V 49, 238, 864
Moisă ŞtM 386
Moisii L 238
Moldovanu R 161, **402**
Molto JC 270
Moroşanu C 416
Moroti R 818
Motoc A 996
Mucenica EC **379**
Mungiu OC 446
Muntean D **1074**
Munteanu A **691**
Munteanu DI 818
Munteanu FI 691, **1084**
Munteanu I **972**
Munteanu M 44
Murariu A **482**
Murariu GG 872
Murariu Măgureanu C 487
Muşat E **98**
N
Neacşu CN 932
Neagu R **953**
Neagu Şt **135**
Nechifor M 981
Nechita E 265
Nechita E 121
Nedelciuc I 115, 121, 901
Negru D 161, **442, 833**
Nicola T 877
Nicola T 877
Nicorici C 161
Niculescu D 238, 402
Nikolaidou S 710
Nimade S 877
Nistor A 932
Niţă LE **549**
Novac L 683
O
Oancă ME **1012**
Oboroceanu T 472
Olivier E 285
Olteanu RO 115, 607
Olteanu ŞtS 82, 338, 607, 626
Oniga I **290,** 525, 1065
Onofriescu M **678,** 990
Oprişa C 459
P
Pandele GI 620
Pandeli R **729**
Papadimitriou A 613
Papadopoulos H 710
Papadopoulos N 710
Pârvu AE 290, 525, 1065
Pavel L 885
Pavelescu M 1070
Păcurariu C 763
Pădureanu S 402, 972
Păvăleanu M **265**
Pelin I 1079
Perju AC **535**
Petcu AE 1056
Petrakis G 710
Petrariu FD **1028**
Petrescu BC 454, 986
Petrescu Gh 459, 717,
Petrescu Z 512
Petriş A 345
Petriş O 111, 906
Petrovanu C **872**
Petrovanu R 872
Pintilie M 265
Pintilie O **773**
Pisoschi C 464
Pleşa C 402
Poiată A **276,** 516, 1035
Pop C 895
Pop T 664
Popa C 238
Popa D 702
Popa M 889
Popa P 932
Popa R **658**
Popa S 89
Popescu E **238**
Popescu FD 722
Popescu F **722**
Popia I 184
Popovici I 768
Popovici R 129, 940
Popp AS 912
Pralea CE **373**
Preda C 864
Predescu D 912
Preoteasa CT 487
Preoteasa E **487**
Pricop A 423, 673, 925
Pricop Z 265
Pricopi C 439
Prisadă OV **352**
Profire L 773
Pruneanu M 544
Puflea G 250
Puha B 184, 428
Pui A 773
Puiu M 1001
R
Rada C 258
Radu E 678
Radu I 673, 925
Radu R **121**
Raza A 658
Răileanu I 194
Ritivoiu M 912
Romaniuc A 494
Romedea NS 416
Russu E 976
Rusu C **1001**
Rusu D 190
Rusu V 49, **194,** 210, **325, 565**
S
Sajin M 734
Sascău RA 115
Saviuc E 82, 626
Schmidt N 889
Scripcariu D 244
Scripcariu L 244
Scripcariu V 402, **673, 925**
Scutariu MD **744**
Scutariu MM **221, 763**
Sireteanu A 1001
Skrypnyk C 1001
Slătineanu L **345**
Slătineanu S **179,** 717
Slătineanu SM 454, 717, 986
Sopa A 922
Sorete Arbore A 702
Soriano JM 270
Sporea I 19
Stanciu C **39, 57,** 338, 567, 575, 584, 613, 811
Stancu M **734**
Stângu CS 520
Stănciulescu C 464
Stănescu U 1070
Stătescu C 121
Stegaru G 175
Stitt PA 472
Stoian M 402
Stoica O 13, 363, 803
Suciu N **965**
Ş
Şandor VI 280
Şargan I **996**
Şerban DN 179, **459,** 696
Şerban LI 459, **696**
Şerbănescu L 976
Şorodoc L 111, 906
Şorodoc V 111, 906
Şpac AF 535
Ştefanache A 768
Ştefănescu BI **155**
Ştefănescu C 49, **210**
Ştefănescu I 972
Şunel V 773
T
Tamiolakis D 710
Tansanu I 358
Târcoveanu E **161,**

396, 402, 932
Tămaş M 280, 525
Tica I 976
Tica VI **976**
Timofte D 129, 940
Tinică G 121, 338, 678, 901
Tiperciuc B 1065
Toader E **845**
Toader O 965
Toiu A 290, **525,** 1065
Toma CC **285**
Toma V 748
Tomescu A 976
Tomescu E 1001
Trandafir D 232, **754**
Trandafir V 232, 754, 1056
Trianadafilidis JK 613
Trifan A 39, 57, **567,** 584
Trifan M 244, 494, 507, 1017
Tsikouras P 710
Tuchiluş C 276, **516, 1035**
Tudor C 135
Tudorache C 442
Tudorache Şt 683
Turcu T 520
Turliuc D **649**
U
Ungureanu D 702, 748
Ungureanu G 13, 352, 391, **801, 803**
Ungureanu MC 49, 129, 864, 940
Ursache M 221, 477, 520, 763
Ursoniu S 877, 918
Ursulean R 307
Ursulescu C 833
V
Vaida MA 996
Valica V 768
Vari CE 1074
Vasilescu A 161, 396
Vasiloiu G 379
Veliceasa B 184, 428
Venizelos I 710
Vicol C 232
Vintilă D 932
Vlad N 396
Vlădăreanu R **144**
Vlădoiu RN **520**
Voloşciuc M 363
Vonica SP 953
Vornicu L 338
Voroneanu M 221
Vulpoi C **13,** 49, **864**
W
Wirth JA 379
Z
Zaharia D 303
Zaharie G **889**
Zaharie T 889
Zaib K 658
Zbranca E 49, 864
Zugun Eloae F 161

INDEX CUVINTE CHEIE

^{99m}TcMIBI MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS 210
ABORTION 1022
ACCESORY LOBE 442
ACCURACY SURGERY 39
ACETYLCHOLINE 454, 986
ACRYLIC RESIN 477, 487
ADENOMATOUS PROLIFERATION 996
ADRENOMEDULLIN 696
ADULT STILL'S DISEASE 901
ALBUMIN 549
ALCOHOL CONSUMPTION 885
AMBERLITE LA-2 1089
AMNIOCENTESIS 990
AMNIONIC INFECTIOUS DISEASE 464
ANAEROBIC BACTERIA 520
ANDROID OBESITY 872
ANEUPLOIDY 990
ANEURYSMECTOMY 121
ANGIOTENSIN II 179,454, 986
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS 391
ANGIOTENSINOGEN 717
ANTIDOTE 111
ANTIFUNGAL EFFECT 768
ANTIMICROBIAL ACTIVITY 773
ANTIMICROBIAL RESISTANCE 512
AORTIC DISSECTION 678
AORTO-BIFEMORAL BYPASS RECONSTRUCTION 658
AORTO-ILIAC OCCLUSIVE DISEASE 658
ARTERIAL COMPLIANCE 352
ARTERIAL HYPERTENSION 601
ARYL HYDROCARBON RECEPTORS 200
ASSESSING RENAL FUNCTION 27
ATELOCOLAGEN 1079
ATHEROSCLEROSIS 391, 620
ATRIAL FIBRILATION 607
AUTOLOGOUS MATERIAL 658
AUTONOMIC DYSFUNCTION 379
AZOOSPERMIA 373
BENIGN TUMORUS 996
BINARY GRADIENT HPLC 544
BIOFEEDBACK 303
BIOLOGICAL PARAMETERS 885
BIOMIMETIC COMPOSITE 1079
BIPHASIC MEASUREMENT 729
BLEEDING 57
BLOOD PRESSURE 70
BONE DENSITOMETRY 82
BREAST CANCER 872, 877
BRONCHIAL ASTHMA 632
BRONCHO-PULLMONARY CANCER 638
BROWN TUMORS 238
BULLOUS EXANTHEMA 818
CANCER TREATMENT 691
CARDIAC DECOMPENSATION 115
CARDIAC FAILURE 912
CARDIAC SARCOMA 106
CARDIAC SURGERY 338
CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS 44
CAUSTIC STENOSIS 175
CAVERNOUS SINUS DISEASE 89
CEFPIROME 276
c-ERBB4 464
CEREBRAL TUMOURS 649
CERVICAL ADENOCARCINOMA 155
CERVICAL CANCER 144
CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA 729
CERVICAL METASTATIC ADENOPATHY 953
CERVIX CANCER 155
CHILDREN 65, 383, 852
CHOLESTEROL 472
CHROMOSOMAL ABNORMALITIES 373
CHRONIC CHOLECYSTITIS 734
CINNAMIC ACID 1089
CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE 507
CLINICAL FEATURES 363
CLOSED COMMUNITY 500
COLONOSCOPY 39
COLORECTAL ADENOCARCINOMA 932
COLORECTAL CANCER 39,161, 925
COMPARATIVE EPIDEMIOLOGY 1017
CONSERVATIVE TREATMENT 976
CONTRACEPTION 265
CONTRAST ENHANCED MRI 959
CORIUM SOURCE 544
CORTICOSTEROIDS 811
CREATININE ELDERLY 27
CROHN'S DISEASE 613
CROSS-RESISTANCE 276
CT IMAGING 89, 1056
CUTANEOS FLAP 759
CUTANEOUS TUBE 175
CYSTATIN C 27
CYSTECTOMY 976
CYTOGENETIC CHARACTERISTICS 363
CYTOKERATIN 464
D, L-METHIONNINE 773
D600 459
DENTAL CARIES 482
DERMABRASION 918
DIABETES ATHEROSCLEROSIS 472
DIABETES MELLITUS 748
DIABETIC CARDIOMYOPATHY 922
DIABETIC NEPHROPATHY 329
DIAPHRAGMATIC INJURY 416
DICHLORMETHANIC EXTRACT 285
DIFFERENTIADED THYROID CARCINOMA 49
DIFFERENTIATED THYROID CANCER 940
DIFFERENTIATED THYROID CANCER129
DIGESTIVE BLEEDING 338
DILATATIVE CARDIOMIOPATHY 345
DISABILITIES 500
DISATOLIC DYSFUNCTION 922
DOWN SYNDROME 363
DYSLIPIDEMIA 44
DYSPHAGIA 811
DYSPLASIA 734
EARLY CHILDHOOD CARIES 228
EARLY DETECTION STRATEGIES 221
EARLY DIAGNOSIS 65
ECHOCARDIOGRAPHY 121, 922
EDENTULOUS 1040
EDUCATION 228, 567
EDUCATIONAL LEVEL 1022
ELDERLY 135, 763, 801, 856
ELECTROCARDIOGRAM 906
ELECTROENCEPHALOGRAM 307
ELECTROGLOTTOGRAPHY 190
EMG STUDY 1046
ENDOMETRIAL CANCER 435
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA 216
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA 435, 669
ENDOMETRIUM 669
ENDOSCOPIC TREATMENT 19
ENDOSCOPY 567

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION 601
ENDOTHELIN 345
ENVIRONMENT 1028
EPIDEMIOLOGICAL FOCUS 507
EPIDEMIOLOGY 1012
EPILEPSIA PARTIALIS CONTINUA 638
EPILEPSIY 307
EPITHELIO-STROMAL INTERACTION 200
ERGONOMICS 540
ERTAPENEM 1035
ESOPHAGITIS 811
ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION 1012
ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE 27
ESTRADIOL 872
ESTROGEN RECEPTORS 200, 216
ETIOLOGY 593
EXHALED NITRIC OXIDE 632
EXTERNAL FIXATION 428
EXTRAGASTRIC MANIFESTATIONS 575
EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS 845
EYE AND SKIN TELANGIECTASIA 386
FAMILY PHYSICIAN 885
FAMILY PLANNING 265
FAMOTODINE 530
FEMORAL NECK FRACTURE 959
FERROPORTIN 584
FETAL HUMANTHYMUS 710
FETAL WELL BEING 683
FEVERISH EXANTHEMA 818
FIBRIN COLLAGEN PATCH 396
FIBROLIPOMA 754
FINITE ELEMENT ANALYSIS 1084
FLAVONOIDS 280
FLAVONOLS 1074
FLAXSEED 472
FLOW VELOCITY 683
FLUIDITY 210
FOOD INTAKE 500
FOODSTUFF GROUPS 270
FUNCTIONAL FOOD 877
GALLBLADDER CARCINOMA 734
GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 338
GATIFLOXACIN 516
GESTATIONAL AGE 710
GINKGO BILOBA 1070
GLAUCOMA 946
GLOMERULAR FILTRATION RATE 329
GUANYLATE CYCLASE 696
HAEMODYNAMIC 345
HAEMORAGIES 965
HAEMOSTATIC HYSTERECTOMY 965
HAEMOSTATIS 396
HBsAg 244
HEALTH CARE WORKERS 702
HEALTH STATUS 258
HEART REMODELATION 345
HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS 584
HELFTICH'S MODEL 194
HELICOBACTER PYLORI 575
HEMANGIOPERICYTOMA 439
HEMOJUVELIN 584
HEPATITIS B 494
HEPCIDINE 584
HFE GENE 584
HIDROXYAPATITE 1079
HIPP ENDOPROSTHESIS 1084
HISTOLOGICAL EXAMINATION 89
HISTOLOGY 57
HORMONAL THERAPY 125
HOSPITAL 1005
HPV 144
HPV VACCINE 144
HUMAN PERFORMANCE 295
HYPERTENSION 179, 593
HYPERTENSION ETIOLOGY 70
HYPERTENSION TREATMENT 352
HYPERTHERMIA 691
HYPOCHOLESTEROLAEMIC EFFECT 280
IATROGENY 391,801
IDIOPATHIC HYPERTENSION 115
IMMUNE ANOMALIES 386
IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA 575
IMMUNO-HISTOENZIMOLOGY 358
IMMUNOHISTOCHEMISTRY 734
IMMUNOLOGICAL ACTIVITY 1070
IMPLANTS 1040
INCIDENCE 255, 363
INDEX ACTIVITY 845
INDUCED SPUTUM 632
INFANT 912
INFARCTION 442
INFECTION OF SYNTETIC PROSTHESIS 658
INFERTILITY 373
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE 613
INHIBITORS 607
INSULAR FLAP 759
INTENSITY MODULATION 98
INTERNAL FIXATION 959
INTERNAL HERNIA 972
INTEROBSERVER VARIATION 864
INTESTINAL OBSTRUCTION 972
INTRAOCCULAR PRESSURE 946
INTRAORAL LIPOMA 754
IRON DEFICIENCY ANAEMIA 575
ISCHEMIC NEPHROPATHY 391
KARYOTYPE 373
LABORATORY 244
LARYNGOPLASTIES 175
LASER TREATMENT 664
LEISHMANIA 285
LEPTOSPIROSIS 383
LEVOCETIRIZINE 722
LIVER AND RENAL FAILURE 383
LIVER CIRRHOSIS 19
LIVER METASTASES 161, 423
LOW GLUCOSE TOLERANCE 44
L-TYPE CALCIUM CHANNELS 459
LYMPHADENECTOMY 129
MACULOPAPULAR EXANTHEMA 818
MAGNETIC FIELD 549
MAIN COURSES AND SNACKS 270
MAJOR DEPRESSION 981
MALIGNANT FIBROUS HYSTIOCITHOMA 106
MALIGNANT MESOTHELIOMA 673
MARFAN SYNDROME 678
MASETER MUSCLE 1046
MATERNAL DEATH 1022
MAXILOFACIAL TUMOURS 1056
MEDIACALCINOSIS 620
MEMBRANE CURVATURE ELASTICITY 194
MEMBRANE POTENTIAL 459
MESENCHYMAL TUMORS 996
METABOLIC SYNDROME 44
METABOLIZATION PATHWAYS 717
METALLIC INSERTS 487

METAPLASIA 734
MEZENCHYMOMA 106
MICROALBUMINURIA 329
MICROLARINGOSCOPY 190
MICROVASCULAR DENSITY 734
MICROWAVES 691
MINIMAL DENATURATION 544
MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION 516, 1035
MENTAL DISABILITIES 258
MORPHINE DEPENDENCE 981
MORUS SP. 1074
MULTICYSTIC MESOTHELIOMA 895
MUSCULO-MUCOZAL TONGUE FLAP 232
MYOCARDIAL INFARCTION 121
MYOSIN 710
MYXOID LIPOMA 754
NECK DISSECTION 953
NEISSERIA GONORRHOEAE 512
NEONATE 593
NEUROIMAGING 889
NEUROMUSCULAR EFFICENCY 295
NEUROPSYCHIC 1028
NEUTROPHIL 446
NEWBORN 889, 912
NICKEL 744
NICTEMERAL CURVE 946
NIGELLA DAMASCENA L 285
NIMESULIDE 535
NITRIC OXIDE 290, 454, 525, 1065
NITRITE 459
NIZATIDINE 530
NON-SMALL CELL LUNG CANCER 856
NONMETALLIC INSERTS 487
NONSTEROIDAL ANTIINFLAMATORY DRUGS 135, 391
NOSOCOMIAL INFECTIONS 255
NUTRIENTS 270
OBESE CHILDREN 44
OBSTETRICAL RISK 1022
OCCLUSAL SITUATION 1046
OCIMUM BASILICUM 1065
OESTROGEN 125
OPIATES 111
OPIOIDS 135
OPTIMAL EXTRACTION PRETREATMENT 544
ORAL CANCER 221
ORAL HEALTH 763
ORGANOPHOSPHATE PESTICIDE POISONING 906
OROPHARYNX CANCER 953
ORPHAN 1022
OSTEOPONTIN 620
OSTEOPOROSIS 82, 626
OSTEOSONICDENSITOMETRY 626
OSTOMY 925
OVALBUMINE 986
OVARIAN CYST 976
OVER WEIGHT CHILDREN 44
OXACILLIN 276
PANCREATIC CANCER 403
PANCREATICODUODENECTOMY 403
PARAFFIN SECTIONS 710
PARANEOPLASTIC SYNDROME 638
PATIENT EVALUATION 13
PELVIC RING FRACTURES 428
PEPTIC ULCER 57
PERCUTANEOUS PINNING 184
PERCUTANEOUS PUNCTURE 833
PERIMENOPAUSE 435
PERINATAL ASPHYXIA 889
PERINATAL MORTALITY 250
PERIODONTAL DISEASE 748
PERITONEAL FOSSA 972
PERITONEUM, ASBESTOSIS 673
PEROINTEGRATION 1040
PHAGOCYTOSIS 290, 525, 1065
PHENYLEPHRINE 459
PHENYL-PROPANIC COMPOUNDS 280
PHOSPHOTUNGSTIC ACID COMPLEXES 530
PHYSICAL DEVELOPMENT 258
PLACENTAL PATHOLOGY 965
PLACENTAL VILLI 464
PLEURAL AND PERITONEAL CYSTS 895
POLYSACCHARIDE 1070
P-METHOXYCINNAMIC ACID 1089
POLAROGRAPHY 1074
POLYARTRITIS 901
POLYPS 996
POPULATIONAL IMMUNE BACKGROUND 494
POSTOPERATIVE PAIN 135
POSTPARTUM 965
PREDICTION ALGORITHM 307
PREGNANCY 179, 613, 678, 976
PRENATAL DIAGNOSIS 990
PREVALENCE 228, 244
PRIMARY HIPERPARATHYROIDISM 238
PROGESTERON RECEPTORS 125, 200, 216
PROGNOSTIC FACTORS 416, 856, 940
PROLIFERATION MARKERS 216
PROLIFERATIVE ACTIVITY 729
PROPICONAZOLE 768
PROXIMAL HUMERUS FRACTURES 184
PULMONARY TUBERCULOSIS 65, 210, 852
PULSE PRESSURE 352
QUALITY OF LIFE 763, 877
RABDOMIOSARCOMA 358,
RADIOFREQUENCX ABLATION 423
RADIOTHERAPY 98
RANITIDINE 530
RAPID UREASE TEST 57
RAT AORTA 459,
RAT KIDNEY 744
RATING OF PERCEIVED EXERTION 295
REACTIVE EXTRACTION 1089
RED CELL SHAPE 194
REHABILITATION 540, 1040
REINFORCEMENT 487,
RESISTANCE ARTERIES 696
RESPIRATORY ARREST 111
RESTAURATIVE MATERIALS 520
RETINOIC MAGNESIUM 744
RISK FACTORS 82,155, 221, 255,748, 1012
RISK OF INFECTION 643
RISK SCORE 626
RROMA POPULATION 265
RUBELLA 507
SAFETY PROFILE 722
SALIVARY ACIDITY 477
SALVIA OFICINALIS 290
SCHIZOPHRENIA 981
SECONDARY HYPERTENSION 70
SEROEPIDEMIOLOGY 494
SEROLOGICAL MARKKERS 494
SINUSAL RYTHM 607
SKILLS 567
SLEEP APNEA 379
SMOOTH MUSCLE 459, 696
SOCIO-ECONOMIC FACTORS 482
SOCIO-ECONOMIC STATUS 250, 507
SOFT TISSUE SARCOMA 358
SPECTROMETRY 535, 1074
SPECTROPHOTOMETRIC

METHOD 779
SQUAMOUS CELL CARCINOMA 232
STAPHYLOCOCCI 273, 516, 1035
STATIONARY SIGNAL 307
STATISTICAL PROPERTIES 307
STENOSIS IN RENAL ARTERIES 391
STOROBOSCOPY 190
SUBTELOMIC REARRANGEMENTS 1001
SUICIDE 111
SULFONAMIDE DERIVATIVES 773
SURVIVAL 940
TACHOCOMB 396
TECHNOLOGY, DISABILITY540
TEMPORAL 1046
TEMPOROPARIETAL FASCIOCUTANEOUS FLAP 759
THEOPHYLLINE 986
THERAPEUTICAL PROGRAM 13
THERMONECROSISI 161
THIRD MOLAR 1052
THYMIC MYOID STROMAL CELLS 710
THYROID ULTRASONOGRAPHY 864
THYROID VOLUME 864
TODDLER 1028
TORSION 976
TRANSFORMING GROWTH FACTOR - α 200
TREATMENT 593, 852, 856
TRIGLYCERIDERS 472
TUBERCULOSIS CYTOKINES 702
TUBEROUS SCLEROSIS 918
TUMOR LOCALIZATION 39
TYPE 1 NEUROFIBROMATOSIS 238
TYPE 2 DIABETES 620
ULCERATIVE COLITIS 613, 845
ULTRASONIC 626
ULTRASOUND 669, 833, 912
UMBILICAL ARTERY 179
VACCINATION 494
VALIDATION 535
VASCULAR ULTRASOUND 601
VASOACTIVE DRUG THERAPY 19
VATS SURGERY 125
VENTRICULAR ANEURYSM 121
VERONICA CHAMAEDRYS 280
VERONICA OFFICINALIS 280
VESICULAR EXANTHEMA 818
VIOLA TRICOLOR 525
VIRAL HEPATITIS A 1017
VISUAL EVOKED POTENTIALS 722
VOCAL SINGER 190
VON MISES STRESS 1084
ZINC 981
ZINC COMPLEXES 1074

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi publică articole originale (de cercetare fundamentală şi clinică), articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update), articole tip prezentare de caz, note clinice şi experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, MULŢUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secţiunea Introducere (i) oferă suportul de informaţii care susţine, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat şi (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secţiunea Material şi metodă include date precise, reproductibile şi verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate şi criteriilor de evaluare.

Secţiunea Rezultate prezintă, concis, datele obţinute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secţiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secţiunea Discuţii urmăreşte interpretarea rezultatelor obţinute în cercetarea realizată, semnificaţia lor ştiinţifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiaşi subiect şi raportate în fluxul principal de publicaţii.

Secţiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoştinţelor în domeniu.

Secţiunea Mulţumiri include numele unor instituţii, organizaţii sau persoale care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) şi **actualităţi** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, şi cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUŢII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucţiunile publicate în: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Materialele nu vor depăşi: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice şi experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice - o pagină/450 cuvinte. Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Titlul şi autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituţia (Universitate şi Facultate/Spital) şi compartimentul (Departament/Disciplină/Secţie) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligaţi să menţioneze autorul desemnat pentru corespondenţă, cu datele de contact (e-mail şi telefon).

Rezumatul

Rezumatul va conţine:	**Recomandări speciale**
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului şi metodelor utilizate (concis şi clar)	În rezumat **NU** vor fi incluse:
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	* tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	* mai mult de 200 de cuvinte

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile şi tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii scanate la o rezoluţie de minim 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziţionat deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III

Date analitice comparative

Bibliografia

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situaţii se va consulta site-ul : www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

TRIMIREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poştă pe adresa Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, însoţite de formatul electronic, pe disketă sau CD-Rom, menţionându-se procesorul de text folosit (de preferinţă Word). Pentru trimiterea electronică se poate folosi şi adresa de e-mail :

rev_med_chir@yahoo.com

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondenţă.

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

Deoarece este necesară contribuţia materială a autorilor la cheltuielile de editare şi tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiţii :

1. Membrii cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi pot publica articole fără achitarea unei taxe.

2. Autorii care nu sunt membri cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanţa fiind prezentată odată cu depunerea articolului.

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi